

Volume LXV - Nuova Serie  
ANNO ACCADEMICO 2020-2021 306° DALLA FONDAZIONE

2020-2021

N. 4  
Ottobre  
Dicembre  
2021

***Atti della***

***Accademia***

***Lancisiana***

*Aspicis Ill  
Arto si quæ mentem pinguere, ad  
Concilio cloquio medica quantum eminet arte  
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

[www.attidellaaccademialancisiana.it](http://www.attidellaaccademialancisiana.it)  
[www.accademia-lancisiana.it](http://www.accademia-lancisiana.it)



## **Periodico trimestrale**

Anno Accademico 2020-2021: 306° dalla fondazione

Vol. LXV - n. 4 - Ottobre-Dicembre 2021

### *Proprietà*

ACCADEMIA LANCISIANA

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

### *Direttore Responsabile:*

Franco Salvati

### *Comitato Scientifico:*

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

### *Segreteria di Redazione:*

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

### *Redazione*

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

## **Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963**

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

# INDICE

## Simposio

11 maggio 2021

---

### Appropriatezza nella diagnostica di laboratorio

Moderatori: Mirella Tronci, Carla Fontana

- Appropriatezza, *choosing wisely* e ..... IV-279  
*M. Tronci*
- Diagnosi di infezione da SARS-CoV-2: un paradigma in evoluzione IV-286  
*M. R. Capobianchi, G. Sberna*
- Appropriatezza in Microbiologia. Aree di intervento necessarie IV-291  
*C. Fontana*

## Conferenza

18 maggio 2021

---

- Imaging dell'infiammazione, dell'organizzazione e della fibrosi polmonare** IV-294  
*G. Pedicelli*

## Conferenza

25 maggio 2021

---

- La Medicina nei secoli: Arte o Scienza?** IV-300  
*M. Lopez*

## Conferenze

08 giugno 2021

---

- La Dermatologia e Venereologia nell'antichità** IV-309  
*L. Valenzano*
- Le grandi epidemie: tra pelle e storia dell'arte** IV-317  
*M. Papi, E. Fiscarelli*

**Pandemia COVID-19: facciamo il punto su ...**

Moderatore: Laura Gasbarrone

Dinamiche e numeri della pandemia e della campagna vaccinale <i>N. Cartabellotta</i>	IV-322
SARS-CoV-2: evoluzione della diagnosi di laboratorio <i>M. R. Capobianchi, G. Sberna</i>	IV-325
Pandemia Covid-19. Le strategie terapeutiche emergenti <i>N. Petrosillo</i>	IV-330
Pandemia Covid-19. I vaccini <i>G. Ippolito</i>	IV-333

**Reumameeting: "Patologie ossee di interesse internistico"**

Moderatore: Giovanni Minisola

Terapia dell'Osteoporosi <i>G. Minisola</i>	IV-337
Osteoporosi post-menopausale, maschile e senile (Sintesi) <i>A. Capozzi, G. Scambia, S. Lello</i>	IV-340
Osteoporosi secondaria da glucocorticoidi (Sintesi) <i>J. Pepe</i>	IV-342
Algodistrofia: diagnosi e terapia <i>G. Taccardo, R. De Vitis, M. Passiatore</i>	IV-344

Simposio

11 maggio 2021

---

## Appropriatezza nella diagnostica di laboratorio

Moderatori: Mirella Tronci, Carla Fontana

### Appropriatezza, *choosing wisely* e .....

#### **M. Tronci**

Il 1978 ha segnato una data importante, o meglio fondamentale, per il mondo della Sanità italiana: infatti la legge 833 del 23/12/1978 ha sancito la nascita del Servizio Sanitario Italiano (S.S.N.). Tale legge all'articolo 1 cita testualmente: "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività".

I principi ispiratori del S.S.N. sono cambiati/modificati nel corso dei decenni trascorsi da tale data.

Negli anni '80 nella Sanità ha prevalso il principio dell'EQUITÀ, cioè la capacità del sistema di rispondere ai bisogni di gruppi e di singole persone, sulla base dei possibili benefici, fornendo a tutti i cittadini le medesime possibilità di soddisfare i propri reali bisogni di salute indipendentemente da ogni variabile sociale, e tra queste l'età, l'etnia, il genere, la disabilità, il livello socioeconomico e la scolarità.

Negli anni '90 è stato introdotto il principio dell'EFFICIENZA, cioè è stata valorizzata la capacità di massimizzare il rapporto tra risorse impiegate e intervento erogato, considerando anche le modalità di applicazione delle risorse.

Negli anni 2000 prevalente è stato il principio di EFFICACIA, che a seconda del punto di vista dal quale venga considerata può trovare una definizione diversa. Se parliamo di "efficacia nella pratica clinica" (*effectiveness*) questa può essere espressa

come "grado in cui i miglioramenti di salute raggiungibili sono effettivamente raggiunti"; se parliamo invece di "efficacia teorica" (*efficacy*) questa può essere espressa come "l'abilità della scienza e della tecnologia sanitaria di produrre miglioramenti nella salute quando usate nelle condizioni più favorevoli".

Dal primo decennio degli anni 2000 in poi fondamentale è stato considerato il principio di "APPROPRIATEZZA" nelle sue diverse accezioni.

#### **Appropriatezza**

Nel vocabolario della Lingua Italiana Zingarelli la parola "appropriatezza" non compare, è possibile trovare invece la parola "appropriato", per cui appropriato è ciò che risulta adeguato, preciso, calzante, opportuno.

A parte questa, numerosissime sono le definizioni di "Appropriatezza" che sono state via via coniate nel tempo dalle varie Autorità, Enti ed Associazioni autorevoli in campo sanitario; definizioni in parte sovrapponibili in parte no, ma che comunque prendono in esame il concetto di appropriatezza da diverse angolazioni di visuale.

Secondo il W.H.O. "un trattamento (sanitario) è appropriato se il beneficio atteso è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta".

Ai sensi dell'articolo 14 della legge 501/92 "Appropriatezza in sanità" è realizzazione di servizi e prestazioni

qualitativamente aderenti al principio del rispetto dei diritti del cittadino, difesa della salute e buona qualità di vita. La persona assistita è posta al centro dei percorsi assistenziali.

Ancora, secondo una ulteriore definizione, **“Appropriatezza in Medicina”** è la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia adeguato rispetto alle esigenze del singolo paziente e al contesto sanitario/SSN (gli effetti sono considerati anche in termini economici sulla popolazione generale).

Il concetto così espresso appare semplice e chiaro, ma i criteri per definire appropriata/non appropriata una procedura sono meno evidenti e condivisi poiché la **“misura degli esiti”** rappresenta un problema che richiede approfondimenti e standardizzazioni<sup>1</sup>. Tuttavia, è importante sottolineare che per creare e documentare il valore dei servizi sanitari, le misure di processo hanno un effetto limitato e non intercettano l’interesse dei pazienti<sup>2</sup>. Pertanto l’appropriatezza, e l’eliminazione di servizi e procedure che non aggiungono valore per i pazienti, deve essere misurata con indicatori di esito idonei a fotografare l’efficacia degli interventi nei percorsi diagnostico-terapeutici<sup>3</sup>.

Secondo il Sistema Nazionale delle Linee Guida l’Appropriatezza può essere clinica/professionale o specifica (diagnostica, terapeutica) e organizzativa o generica. La prima, professionale, riguarda **“l’intervento giusto al paziente giusto”** (*health intervention*) effettuato **“al momento giusto e per la giusta durata”** (*timing*). La seconda, organizzativa, riguarda **“il posto giusto”** (*setting*) e **“il professionista giusto”** (*professional*).

L’appropriatezza in Medicina riguarda quindi vari ambiti: formativa, prescrittiva, organizzativa, analitica, diagnostica, di ricovero, terapeutica, di luogo di ricovero, e...molto altro.

In Medicina di Laboratorio il tema dell’Appropriatezza si è andato sviluppando a partire dagli anni ’70 come necessario per governare due fenomeni che andavano sviluppandosi velocemente: il continuo e significativo aumento delle richieste di esami di laboratorio associato all’introduzione dell’automazione/informatizzazione dei sistemi diagnostici ed all’introduzione di esami sempre più complessi e rilevanti per il processo decisionale clinico<sup>4,5</sup>.

Nella Tab. 1 sono riportate in ordine cronologico alcune definizioni di appropriatezza in Medicina di laboratorio che sono state enunciate nel tempo dagli anni ’70 ad oggi<sup>6</sup>.

Anno	Riferimento	Autore	Definizione
1975	12	Lundberg GD	Gli esami di laboratorio non dovrebbero essere mai richiesti senza avere prima formalizzato un piano su come utilizzare l’informazione che ne deriva
1996	13	College of American Pathologists	Il grado con il quale una particolare procedura, esame o servizio, è efficace, chiaramente indicato, non eccessivo, adeguato in quantità ed eseguito in regime ospedaliero, ambulatoriale, a domicilio o in altri ambiti indicati a rispondere ai bisogni dei pazienti
1998	14	Lundberg GD	Il reale motivo per richiedere un’analisi di laboratorio è migliorare gli esiti per il singolo paziente o per la salute pubblica
2003	15	Price CP	Un esame appropriato è quello per il quale il risultato fornisce una risposta ad un quesito, rendendo possibili una decisione e un’azione clinica conseguente
2013	16	Fryer AA	Una richiesta inappropriata è quella che non dovrebbe essere eseguita in quanto effettuata sul paziente sbagliato, al tempo sbagliato, con modalità sbagliata o per un esame sbagliato
2016	17	Plebani M	L’appropriatezza in medicina di laboratorio si fonda sul principio delle “5 cose giuste” da fare nelle diverse fasi dell’esame di laboratorio (dalla fase pre-pre-analitica e fino a quella post-post-analitica).

**Tab. 1:** Definizioni di appropriatezza in Medicina di laboratorio<sup>6</sup>.

Nel capitolo generale dell'appropriatezza in Medicina diagnostica un ruolo rilevante è quello dell'appropriatezza prescrittiva; questa è fondamentale per poter fornire al paziente il migliore risultato possibile rispetto al quesito clinico specifico, evitando gli sprechi potenziali derivanti da un sovra o sotto-utilizzo delle indagini.

Il mancato utilizzo di un dato fornito dal laboratorio o da altro servizio diagnostico, reso disponibile a seguito di una richiesta prescritta ed indicata nello specifico contesto clinico, comporta uno "spreco". Inoltre diverse altre sono le cause che possono determinare un "uso inappropriato" di risorse: scarsa qualità dell'informazione fornita (metodologica/inadeguatezza professionale), scarsa fruibilità clinica del dato, mancato rispetto del *Turn Around Time* atteso (TAT) imputabile a fattori intra/extra struttura erogante, ecc.... (Fig. 1).

	Indicato	Non indicato
Prescritto	OK ↑	SOVRA ↓
Non prescritto	SOTTO ↑	OK ↓

**Fig. 1:** Appropriatezza prescrittiva: sottoutilizzo e sovrautilizzo.

In più, sempre in tema di "spreco", importante è tenere a mente che un esame diagnostico "mal richiesto", se il risultato ottenuto risulta essere al di fuori dei valori di riferimento, genera spesso una serie di altri esami inappropriati, con ricadute di carattere sanitario, economico, legale e sociale<sup>7,8</sup>.

Numerose possono essere le cause, i momenti di inappropriata in Medicina di Laboratorio; a titolo esemplificativo, ma non esaustivo, di seguito ne vengono riportate alcune: richiesta iniziale inappropriata, frequenza di ripetizione dell'esame, raccolta/manipolazione del campione clinico, tipologia e qualità del processo analitico,

validazione dati/refertazione, comunicazione del referto, recepimento/interpretazione dell'informazione clinica ritardati/errati da parte del richiedente (medico/paziente), e molte altre<sup>6</sup>.

Pare superfluo sottolineare che la "conoscenza" è, e deve essere, alla base dell'appropriatezza prescrittiva.

Per limitare i danni derivanti da una scarsa appropriatezza prescrittiva, anzi per migliorarla, possono essere messe in atto diverse strategie quali interventi educativi, consulenza PoC, LL.GG, *reflex /reflective test*, dismissione di esami obsoleti, *gating* (esami costosi/complessi autorizzati solo nel caso di sospetto diagnostico di una serie limitata di condizioni cliniche e solo se corredata da precise indicazioni cliniche), intervallo minimo di tempo fra richieste ripetute, periodici *feedback* attività/costi<sup>9</sup>.

Nel riassumere quindi, come appropriatezza in Medicina di Laboratorio si può intendere la ricerca sistematica di prestazioni e servizi efficaci, l'ottimizzazione del rapporto tra costi ed interventi sanitari, la definizione di priorità eque ed eticamente giustificate in ambito assistenziale. Si potrà quindi dire che una indagine diagnostica è appropriata, e quindi utile, quando il suo risultato inciderà sull'*outcome* del paziente modificandone la terapia e/o la prognosi, tenendo sempre a mente però che in Medicina di Laboratorio nessun test diagnostico è appropriato a priori. Per ottenere questi risultati è necessario sempre di più sottolineare l'importanza del rapporto tra Medicina di Laboratorio e Medicina Clinica e della consulenza degli specialisti di laboratorio per migliorare la richiesta ed interpretazione degli esami (*clinical laboratory stewardship*).

### **Fast/Slow medicine - Choosing wisely**

La tutela della salute è uno dei diritti tutelati dalla Costituzione e rappresenta un indicatore di sviluppo di un Paese.

L'Italia spende per la salute l'8,8 % del Prodotto Interno Lordo (PIL), tuttavia i costi sono in continuo aumento e le risorse destinate alla sanità sempre più insufficienti. In linea di massima le varie proposte elaborate per cercare di porre rimedio al perdurare della crisi del sistema delle cure si concentrano sulla mancanza di risorse, gli assetti istituzionali e le inefficienze organizzative. Raramente si mettono in discussione l'utilità e l'efficacia delle prestazioni erogate, eppure di fronte alla cronica carenza di mezzi e di persone, la prima cosa da fare sarebbe quella di individuare ed eliminare le prestazioni di scarso o nullo valore diagnostico per riallocare le risorse così risparmiate verso cure di riconosciuta efficacia. I dati resi oggi disponibili da varie ricerche calcolano che il 20-30% delle spese sanitarie correnti siano "sprechi". Secondo un recente rapporto del GIMBE equivarrebbe, per il nostro S.S.N., ad oltre 20 miliardi di euro all'anno<sup>10</sup>.

Tra i diversi tipi di sprechi la voce più rappresentativa è data dall'effettuazione di prestazioni sanitarie inutili. Tali prestazioni richiedono impiego di tempo uomo e di risorse economiche, quasi sempre a scapito di quelle necessarie, con allungamento delle liste di attesa e riduzione del tempo disponibile per singola consultazione medica.

Una *review* sistematica di 179 studi condotti in 67 paesi, pubblicata nel 2017 su *BMJ open*, ha voluto valutare la durata della visita medica nelle strutture di cure primarie sia in paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo per un totale di 28.570.712 visite. La durata media della consultazione medica è risultata estremamente variabile nei vari paesi, con un *range* variabile tra i 48 secondi in Bangladesh e i 22,5 minuti in Svezia. In 18 paesi, che rappresentano il 50% della popolazione globale studiata, la durata media di una visita con il medico di cure primarie è di 5 minuti, fatto questo che in molti paesi sviluppati comporta stress per medici e pazienti, insoddisfazione per entrambi, frequentemente prescrizione di indagini diagnostiche non appropriate e/o

ricorso da parte del paziente al Pronto Soccorso di Ospedali di I e II livello anche per situazioni cliniche che non richiederebbero il ricorso a tali strutture, con una volta in più conseguente ricorso a prestazioni diagnostiche non necessarie<sup>11</sup>.

Tali situazioni rappresentano l'esemplificazione della "*fast medicine*", situazione assistenziale caratterizzata dalla scarsa disponibilità di tempo per l'accesso alle prestazioni sanitarie ma anche infarcita di luoghi comuni, non suffragati da conoscenze scientifiche, i cosiddetti "sette veleni" per cui 1) tutto ciò che è nuovo è meglio di ciò che non lo è, 2) tutte le procedure utilizzate nella pratica clinica sono efficaci e sicure, 3) l'uso di tecnologie sempre più sofisticate risolverà ogni problema di salute, 4) fare di più aiuta a guarire e migliora la qualità della vita, 5) scoprire una "malattia" prima che si manifesti attraverso i sintomi è sempre utile, 6) i potenziali fattori di rischio devono essere trattati con farmaci, e infine 7) per controllare meglio le emozioni e gli stati d'animo è utile affidarsi alle cure mediche<sup>12</sup>.

Su queste basi, e per contrastare il dilagare della "*fast Medicine*" è nato a livello internazionale un movimento denominato "*slow Medicine*", versione medica del ben noto movimento "*slow food*", che propone lo sviluppo di una Medicina riflessiva, ponderata, che lascia tempo al pensiero, al ragionamento, al giudizio. "*Slow Medicine*" è quindi una rete di professionisti della salute e di cittadini che si riconoscono nei principi di una Medicina caratterizzata da tre parole chiave: Sobria, Rispettosa, Giusta<sup>13</sup>.

"**Sobria**", vuol dire fare solo le cose utili, che fare di più non vuol dire fare meglio.

Una Medicina sobria implica la capacità di agire con moderazione, gradualità, essenzialità, e di utilizzare in modo appropriato le risorse.

"**Rispettosa**", per cui valori, aspettative e desideri delle persone sono inviolabili.

Umberto Veronesi in un suo scritto diceva: "quando un «paziente» vi chiede

qualcosa nei corridoi, anche se siete di fretta, fermatevi e rispondete. Certo, forse perderete un po' di tempo. Ma di tempo..... ne abbiamo tanto”.

“Giusta”, vuol dire cure appropriate e di buona qualità per tutti. Una Medicina giusta promuove cure adeguate alla persona ed alle circostanze, di dimostrata efficacia ed accettabili sia per i pazienti che per i professionisti della salute”.

Un ostacolo all'applicazione dei principi di “*slow Medicine*” è rappresentato dalla cosiddetta “Medicina difensiva” cioè quei comportamenti prescrittivi e terapeutici dei medici basati sulla necessità di evitare di andare incontro a problemi legali promossi da pazienti insoddisfatti del loro operato, ritenuto non corrispondente rispetto alle loro aspettative. Fatto questo che induce al ricorso a prestazioni diagnostiche e terapeutiche ridondanti, dettate non solo da scienza e conoscenza ma anche e specialmente dal timore di aver mancato in qualche maniera.

È opinione comune che ridurre la “Medicina difensiva” sicuramente potrebbe concorrere a ridurre di molto i costi di gestione della Sanità.

Come già detto precedentemente, quando c'è sovraconsumo, cioè consumo non giustificato c'è spreco. Per limitare tale spreco le vie da seguire possono essere due. “Disincentivare il sovraconsumo” tramite l'imposizione dall'alto di ticket, tetti di spesa, limitazioni di prescrizioni e introduzione di note limitative alla prescrizione di specifici farmaci. Questa modalità operativa risulta di dubbia applicazione pratica e soggetta a varie possibilità di elusione. Altra via possibile è quella di “moderare la richiesta” con l'introduzione di linee guida definite a livello nazionale e poi adeguate a livello locale/di struttura, e con l'introduzione/applicazione di criteri di appropriatezza. Questo tipo di percorso è stato applicato negli U.S.A dove grande attenzione è sempre stata prestata alla spesa sanitaria da parte del sistema delle assicurazioni che, per gran parte, ne

sopportano l'onere e dove quindi era pressante la necessità di raggiungere davvero l'obiettivo del contenimento del consumo di Medicina, senza per questo compromettere la credibilità sociale della Medicina e del medico.

Due momenti importanti hanno dato il via al percorso in tempi in cui la spesa stava aumentando al di fuori di ogni controllo.

Nell'anno 2011, negli U.S.A., 9 società scientifiche hanno elaborato un progetto comune per cui ciascuna di esse ha prodotto una lista di trattamenti o servizi comunemente utilizzati e successivamente l'impiego di tali trattamenti nella pratica è stato discusso da pazienti e clinici per definirne la reale utilità clinica. Alla fine del processo ciascuna ha prodotto una lista di 5 prestazioni (*top five list*) il cui utilizzo poteva essere considerato da evitare sulla base di evidenze scientifiche definite secondo una gradualità progressiva.

Nel 2012 il New York Times ha pubblicato un articolo dal titolo “*Do you need that test?*” per cui secondo l'autore, se è vero che i costi legati all'assistenza sanitaria devono essere riportati sotto controllo, è compito dei medici svolgere un ruolo trainante nell'eliminare i trattamenti non necessari. Quindi i medici venivano chiamati direttamente a rispondere del loro operato e in tal modo responsabilizzati.

Da ciò per iniziativa dell'*American Board of Internal Medicine Foundation (ABIM)*, nasce negli U.S.A. il movimento “*Choosing wisely*” (CW) che rapidamente si diffonde in Canada e Australia e da qui in Europa ed anche in Italia, dove come progetto operativo viene proposto “fare di più non significa fare meglio”. Il movimento nasce spontaneo, non imposto dall'alto, si basa sulla responsabilità professionale, obiettivo principale è il miglioramento della salute delle persone e non il mero risparmio; sostiene la fondamentale importanza della relazione tra professionisti e pazienti.

In Italia ad oggi hanno aderito al movimento 46 Società scientifiche, sono state messe a punto 250 raccomandazioni su esami,

trattamenti, procedure, che spesso non sono necessari e possono provocare danni, 22 schede informative per i cittadini sono state messe a punto con la collaborazione di Altroconsumo. Recentemente una App (*Choosing Wisely Italy*), permette di gestire le raccomandazioni e le schede per i cittadini in reparto o al letto del paziente attraverso la visualizzazione diretta sugli *smartphone* e su altri dispositivi, e di utilizzarle in maniera più agevole tramite le funzioni di filtro e di ricerca.

Una indagine condotta alla fine del 2015 da *Choosing Wisely Italy*, in collaborazione con la Federazione degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, su esami diagnostici, trattamenti e procedure non necessari utilizzati nella pratica corrente dai medici italiani, ha riportato come, tra i 4.236 medici che hanno partecipato all'indagine (33% MMG, 40% specialisti, 26% liberi professionisti) su un totale di 354.831 iscritti alla Federazione, il 44% dei rispondenti ha dichiarato di ricevere dai pazienti richieste di esami, trattamenti e procedure non necessari almeno ogni giorno o più volte alla settimana e che il 66% ha affermato che i pazienti seguono sempre, quasi sempre o spesso, il loro consiglio di evitare tali procedure non appropriate.

*"Choosing wisely"* significa scegliere in modo saggio, e si propone come una rivoluzione copernicana della Medicina, per cui accanto alla razionalità scientifica prende posto la ragione. La "razionalità", in questa accezione, deve essere intesa come capacità della scienza di demarcare ciò che è razionale da ciò che non lo è, ciò che è vero da ciò che è falso, ciò che bisogna fare da ciò che non bisogna fare. È un comportamento tecnico scientifico, è espressione di una specifica competenza. La "saggezza" nella medesima accezione, deve essere intesa come la capacità di distinguere il bene dal male, di valutare situazioni complesse per decidere non il meglio ma il più conveniente in uno specifico contesto. È un comportamento morale, è espressione di una virtù<sup>14</sup>.

CW potrebbe essere definita metaforicamente come una "intimidazione bonaria", cioè non coercitiva, volta a far adempiere al medico un obbligo risultante da una serie di raccomandazioni predefinite (*top five list*) sulla base di Linee guida e standard nel rispetto dell'autonomia clinica e del malato. Ma la cura, per essere scientifica e rigorosa, può essere appropriata nel modo, ma inadeguata nei risultati, quindi inefficace. Si può parlare di *"appropriatezza inadeguata"*. Ciò pone però un "problema morale". Il problema morale riguarda il rischio di curare in modo tanto *appropriato quanto adeguato* solo le persone che hanno la fortuna di rientrare in uno *standard*. Questa, che può essere definita come *"diseguaglianza clinica per evidenza scientifica"*, rappresenta una particolare violazione dell'art.32 della Costituzione (*principio di eguaglianza delle persone*) e *...quindi? Quindi*, quando i medici, per evitare questi due paradossi, violano le procedure e gli standard è perché hanno il dovere non solo deontologico ma anche costituzionale di farlo.

Ma il rischio di incorrere in una situazione di diseguaglianza clinica per evidenza scientifica è reale? Sì, il malato è un individuo singolare, specifico, individuale. La clinica quotidianamente rappresenta una collezione di casi individuali. Dice Cavicchi "I casi clinici sono illimitati, tutti i casi è come se accadessero nelle loro contingenze. La clinica deve imparare ad andare oltre ciò che è osservabile, oltre i fatti misurabili, primo perché non tutto è misurabile, secondo perché il malato non è tutto osservabile. C'è un malato reale che può essere solo asserito. Non si tratta di usare la stessa logica ipotetica deduttiva per tutti i malati ma di ricavare dalla singolarità dei malati la logica più adatta<sup>15</sup>.

### **Conclusioni**

Appropriatezza in Sanità nelle sue varie accezioni è la parola d'ordine del terzo millennio; diverse sono le strade da percorrere per raggiungere l'obiettivo.

Il movimento *"Choosing Wisely"* si propone come una rivoluzione copernicana

della Medicina, per cui accanto alla razionalità scientifica prende posto la ragione.

“*Choosing Wisely*” rientra in quelle politiche nelle quali la moderazione dell’offerta modera la domanda, ha gli stessi effetti di un razionamento qualificato del consumo, la novità vera, è come questo viene fatto, cioè tramite un’alleanza tra medici e malati.

Tale alleanza è opportuna ed etica, come non mai in questo attuale periodo in cui la presenza della pandemia causata da SARS-CoV-2, con i relativi rischi di diffusione del contagio e le enormi spese cui è andata incontro la Sanità italiana, rende ancora più necessario limitare le procedure a rischio di inappropriately e concentrare tutte le limitate risorse umane ed economiche su quelle di provata efficacia. In più sempre in tema di appropriatezza sarebbe anche auspicabile che si iniziasse un cammino comune verso una comunicazione rivolta al pubblico, ai pazienti, più sobria, rispettosa e giusta.

Per terminare, in attesa di tempi migliori, sembra adeguato citare un pensiero di Nino Cartabellotta che, con il GIMBE da sempre impegnato per diffondere i principi dell’appropriatezza in Medicina, dice: “*se non è possibile espandere adeguatamente la capienza del contenitore, cioè aumentare il finanziamento pubblico, con un rubinetto sempre aperto, cioè con la continua immissione sul mercato di innovazioni vere o false che siano, solo uno scarico adeguato, cioè un disinvestimento da prestazioni di basso value, potrà evitare di far traboccare l’acqua*”<sup>16</sup>.

Meditate gente, meditate....

#### BIBLIOGRAFIA

1. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med* 2016; 374: 504-6.
2. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010; 363: 2477-81.
3. Fried TR. Share decision making-finding in sweet spot. *N Engl J Med* 2016; 374: 104-6.
4. Cadamuro J, Gaksch M, Wiedemann H, et al. What information on measurement uncertainty should be communicated to

clinicians, and how? *Clin Biochem* 2018; 54: 85-91.

5. van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilisation is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA* 1998; 280: 550-8.
6. Plebani M, Lippi G, Zaninotto M, Ciaccio M. Ridurre l’inappropriatezza in Medicina di laboratorio: come, quando e perché. *Biochim Clin* 2019; 43: 42-8.
7. Rao GG, Crook M, Tyllier ML. Pathology tests: is the time for demand management ripe at last? *J Clin Pathol* 2003; 56: 243-8.
8. Larsson A, Palmer M, Hulten G, et al. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 383-9.
9. Plebani M, Panteghini M. Promoting clinical and laboratory interaction by harmonization. *Clin Chim Acta* 2014; 432: 15-21.
10. Bonaldi A. Perché in Medicina si fanno cose inutili e dannose? [www.slowmedicine.it](http://www.slowmedicine.it); 12 febbraio 2020.
11. Irving G, Nieves AL, Dambha-Miller H, et al. International variation in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ open* 2017; 7: e017902.
12. Bonaldi A, Venero S. Slow medicine: un nuovo paradigma in Medicina. *Recenti Prog Med* 2015; 106: 85-91.
13. Venero S. Bisogna investire in una Medicina sobria, rispettosa e giusta. Lontana dalle speculazioni. [www.ripartelitalia.it](http://www.ripartelitalia.it). 13 settembre 2020.
14. Cavicchi I. In Medicina serve di più la saggezza o la razionalità? [www.quotidianosanità.it](http://www.quotidianosanità.it). 6 aprile 2016.
15. Cavicchi I. No al *protocol doctor*. Contro una Medicina senza qualità. [www.nonsolocarnia.info](http://www.nonsolocarnia.info). 17 maggio 2016.
16. Cartabellotta N. Nuovi LEA: grande traguardo politico a rischio di illusione collettiva. *Sanità24. Il Sole24ORE*. [www.sanita24.ilsole24ore.com](http://www.sanita24.ilsole24ore.com). 27 gennaio 2017.

Prof.ssa Mirella Tronci, Consigliere Fondazione San Camillo-Forlanini, Roma; già Direttore UOC Microbiologia e Virologia A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza: [mtronci@gmail.com](mailto:mtronci@gmail.com)

# Diagnosi di infezione da SARS-CoV-2: un paradigma in evoluzione

**M. R. Capobianchi, G. Sberna**

## **Introduzione**

I test di laboratorio per la ricerca del SARS-CoV-2 sono un pilastro fondamentale per il contrasto alla diffusione della malattia. L'armamentario di test disponibili si è rapidamente evoluto ed ampliato, permettendo la realizzazione di un complesso set di algoritmi che si può adattare a svariate situazioni e rispondere a diverse esigenze. In particolare, l'armamentario dei metodi sviluppati consente di affrontare quesiti in ambito diagnostico, di screening e di sorveglianza (<https://www.finddx.org/>). Ovviamente nessun test è perfetto e conoscerne prestazioni ed accuratezza clinica è fondamentale per selezionare l'algoritmo di test più appropriato. Il solo test, in assenza di altre strategie di prevenzione comprovate, non è sufficiente per prevenire la trasmissione nella comunità. Esistono diverse tipologie di test che si basano sia sul riconoscimento del virus (rilevamento del RNA virale tramite NAAT o RT-PCR; rilevamento degli antigeni virali) che della risposta immunitaria (test sierologici con anticorpi contro gli antigeni del virus)<sup>1</sup>.

## **Contesto di applicazione**

L'algoritmo di utilizzo dei test varia in base al contesto di applicazione:

- i test diagnostici sono finalizzati a identificare l'infezione in singole persone, e generalmente si applicano a soggetti con sintomi compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2, oppure a soggetti che hanno consistenti fattori di rischio, quali l'esposizione diretta a persone infette, incluse quelle identificate attraverso il *contact tracing*. In questi contesti il test molecolare è l'opzione di scelta;

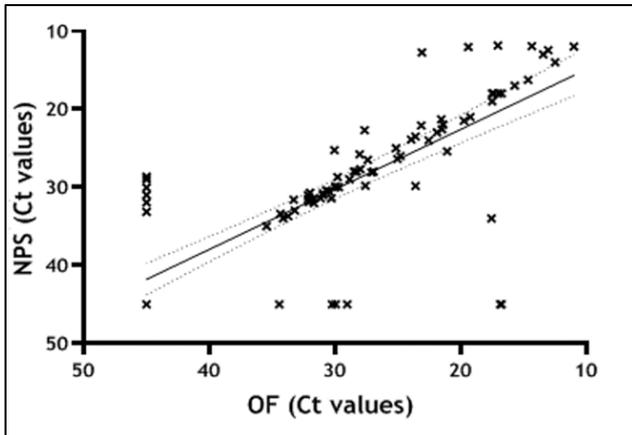
- i test di screening servono a identificare persone infette che sono asintomatiche o non hanno fattori noti di esposizione al SARS-CoV-2, per identificare le persone che possono essere contagiose in modo da adottare misure per prevenire la trasmissione ad altre persone. L'attuale situazione epidemiologica indica la necessità di applicare lo screening per l'infezione da SARS-CoV-2 a larghi strati di popolazione, incluso, soprattutto, le persone che rientrano da zone dove la circolazione del virus è piuttosto intensa;
- i test di sorveglianza vengono fatti per monitorare l'andamento (incidenza e prevalenza) dell'epidemia a livello di popolazione e non a livello di individuo. In genere i risultati non vengono restituiti ai soggetti campionati, e spesso i test sono anonimizzati e non è necessaria la tempestività della risposta, tanto che talvolta i test a scopo di sorveglianza vengono eseguiti in forma aggregata.

## **Tipologie di test**

### **1. Test Molecolari**

La diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla ricerca diretta del virus nelle vie aeree dei pazienti, effettuata principalmente con un test molecolare che rivela la presenza del genoma del virus nel tampone nasofaringeo o, nelle forme più gravi, nelle secrezioni profonde. Questa modalità operativa è considerata il *gold standard* nella strategia diagnostica. Altri campioni biologici, quali il sangue o le feci o il liquor sono stati presi in considerazione come potenziale supporto della diagnosi, ma al momento le evidenze su presenza e significato del virus in

tali matrici biologiche non sono uniformi e univoche. Invece la saliva si sta progressivamente affermando come un potenziale campione significativo per la ricerca del virus (Fig. 1)<sup>2,3</sup>.



**Fig. 1:** Correlazione tra tampone nasofaringeo e campione salivare (Oral Fluid, OF). I risultati ottenuti da 292 campioni testati per la presenza di SARS-CoV-2 RNA sia nei tamponi nasofaringei sia nella saliva sono inclusi nella regressione lineare aggiustata per cluster, sesso ed età. ( $r=0.921$ ;  $p<0.0001$ )<sup>3</sup>.

## 2. Test antigenici

La ricerca molecolare richiede il supporto di un laboratorio esperto, e non si sposa bene con l'esigenza di effettuare elevate quantità di test e di garantire grande velocità di risposta, necessarie per attuare screening per grandi volumi di attività. Vi è grande attenzione ai test per la ricerca diretta del virus basati sulla rilevazione degli antigeni virali, test formulati con diversa strategia.

### Test antigenici rapidi (POCT)

I test antigenici POCT (*Point Of Care Test*) attualmente disponibili hanno minore sensibilità dei test molecolari dal punto di vista sia analitico che clinico. Tuttavia, i vantaggi connessi con la semplicità di esecuzione e la rapidità di risposta potrebbero, probabilmente, controbilanciare gli aspetti negativi legati alla ridotta sensibilità, anche in considerazione del fatto che si stanno accumulando evidenze che basse cariche virali, non evidenziate dai test

rapidi, possano non essere rilevanti nel sostenere la trasmissione dell'infezione. I test antigenici rapidi per SARS-COV-2 sono disegnati per l'uso su tampone nasofaringeo o nasale che viene stemperato direttamente nel diluente del test e alcune gocce vengono depositate su di una cartuccia dove si sviluppa la reazione di riconoscimento tramite anticorpi specifici e di rivelazione<sup>4,5</sup>.

I test di prima generazione sono basati su *lateral flow* e la reazione produce una banda colorata (marcatura con oro colloidale) che viene letta ad occhio nudo. Ovviamente la lettura ad occhio nudo può risentire di variazioni operatore-dipendente in base alla capacità di identificare la banda colorata prodotta dalla reazione.

La tipologia di seconda generazione utilizza il principio del *lateral flow*, ma la marcatura è fluorescente, quindi non è visibile ad occhio nudo, e viene rilevata con un dispositivo che legge la fluorescenza; la marcatura fluorescente e la conseguente lettura strumentale ha alcuni vantaggi rispetto alla prima generazione: da una parte la lettura strumentale non è operatore-dipendente ed è più sensibile, dall'altra lo strumento registra e conserva il risultato, quindi offre la tracciabilità dell'analisi.

L'ultima tipologia è quella di terza generazione, in cui il disegno è completamente diverso rispetto ai test precedenti, che sfruttano il principio del *lateral flow*. Quelli di terza generazione sono dispositivi microfluidici che utilizzano microcanali con un elevato rapporto superficie-volume, in cui avvengono le reazioni antigene-anticorpo. Questa caratteristica genera migliori performance analitiche rispetto ai test basati su *lateral flow*.

## 3. Test Sierologici

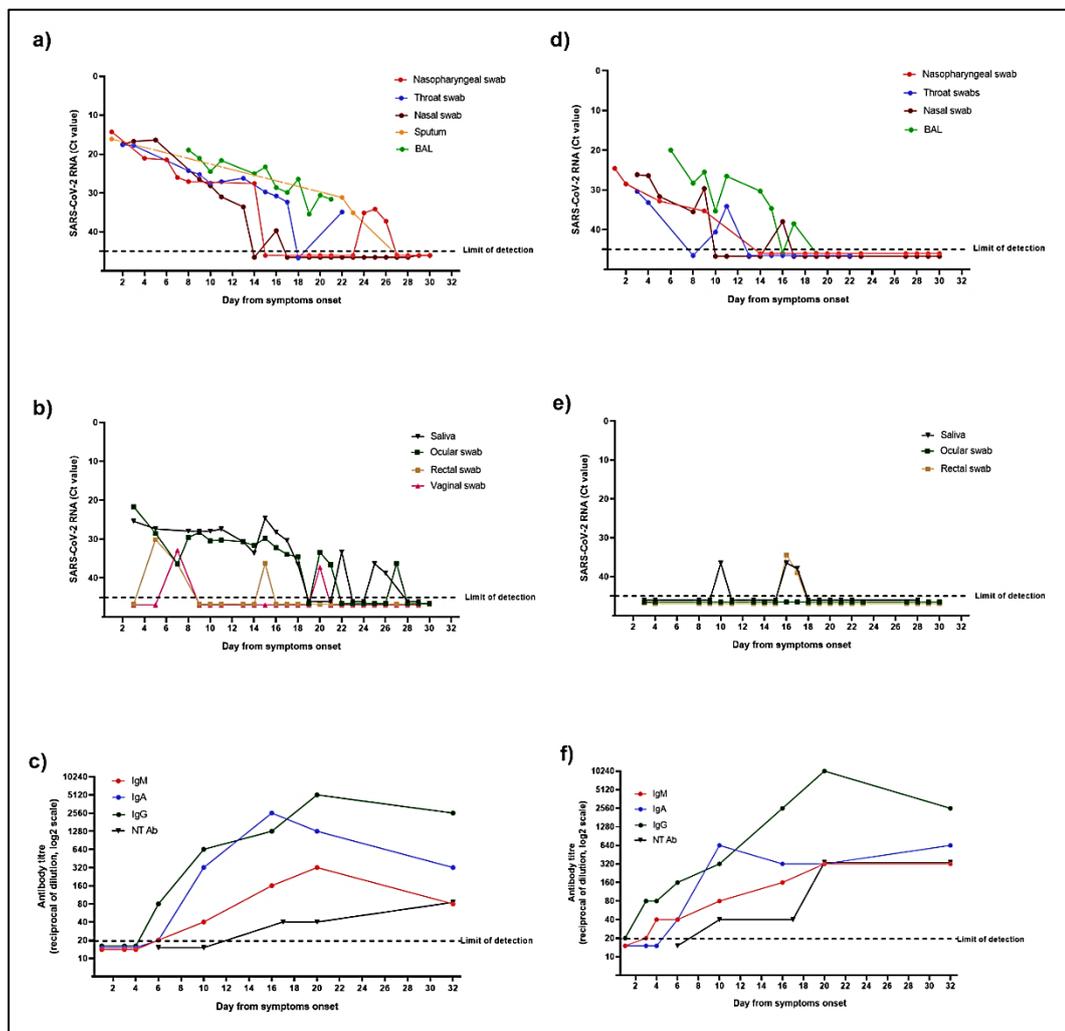
La ricerca degli anticorpi specifici contro SARS CoV-2 è l'approccio diagnostico complementare alla ricerca diretta del virus o delle sue componenti, ed è in grado di fornire

informazioni diverse e complementari alle indagini biomolecolari. Infatti, gli anticorpi vengono prodotti a partire da 7-10 giorni dopo l'esordio dei sintomi. Anche se al momento la presenza degli anticorpi contro il SARS CoV-2 non può essere considerata come indice di immunità protettiva, essa è sicura prova dell'avvenuto contatto con il virus.

Dal momento che, nei soggetti che si sono infettati, gli anticorpi permangono anche dopo la scomparsa del virus, i test che evidenziano la presenza di anticorpi specifici costituiscono un ottimo strumento per identificare le persone che si sono infettate, e quindi può aiutare a completare la diagnosi

nei casi in cui non si disponga di un test molecolare positivo, e a stimare l'avvenuta circolazione del virus nella comunità: quindi, costituiscono uno strumento epidemiologico fondamentale.

Non sono disponibili ad oggi evidenze conclusive in merito alla cinetica di comparsa delle varie classi di anticorpi (IgM, IgG ed IgA). Alcuni lavori scientifici indicano la classica sequenza, con la comparsa precoce delle IgM seguita da quella delle IgG, in altri casi viene riportato come la comparsa delle IgG preceda o si sovrapponga a quella delle IgM, mentre per le IgA le evidenze sono ancora limitate (Fig. 2)<sup>6,7</sup>.



**Fig. 2:** Cinetica dell'RNA di SARS-CoV-2 in diversi campioni clinici e della risposta anticorpale nei primi 2 pazienti con COVID-19 diagnosticati in Italia. Livelli di RNA virale rilevati nelle secrezioni del tratto respiratorio (A) e in campioni del tratto non respiratorio (B) e titoli anticorpali (C). Il paziente 1 è mostrato a sinistra; il paziente 2 è mostrato a destra<sup>6</sup>.

### *I test sierologici rapidi*

I test rapidi sono basati sul prelievo di sangue capillare mediante puntura al polpastrello, e si basano su dispositivi di semplice uso, che rilevano la presenza di IgG e di IgM. In genere sono test qualitativi, e la rilevazione viene effettuata o “a vista” o mediante la lettura di un segnale fluorescente mediante un lettore. Sono semplici da usare, non richiedendo attrezzature specifiche né personale esperto, ma hanno caratteristiche di performance più scadenti rispetto ai test convenzionali: il loro impiego non è sostitutivo di quello dei test convenzionali, ma è accettato in talune condizioni particolari: nelle situazioni di difficoltà di effettuazione dei prelievi, nei casi in cui sia richiesta una risposta rapida e preliminare, quando non sia possibile effettuare il prelievo venoso e quando non sia possibile ricorrere a un laboratorio specializzato.

### *I test sierologici “convenzionali”*

I test sierologici convenzionali si basano sul prelievo di sangue venoso e comportano la rilevazione di anticorpi delle varie classi immunoglobuliniche (IgG, IgM e IgA) mediante metodo immunoenzimatico o in chemiluminescenza. La rilevazione può essere quantitativa.

Fra le tecniche convenzionali classiche va anche annoverata l'immunofluorescenza indiretta (IFA), che viene eseguita utilizzando cellule infette depositate su un vetrino per microscopia, alle quali si legano gli anticorpi. Questi vengono rilevati mediante marcatura con fluorocromi e vengono letti al microscopio a fluorescenza. La quantificazione viene eseguita grazie a diluizioni seriali del siero in esame, e possono essere riconosciute tutte e tre le classi di immunoglobuline. La lettura dei test IFA richiede personale molto esperto e, inoltre, non essendo al momento disponibili metodi commerciali, la preparazione dei vetrini richiede la coltivazione del virus in laboratorio di biosicurezza di livello 3 (BSL3). Per tale motivo l'utilizzo di tale tecnologia è

assolutamente limitato, di fatto, nella pratica diagnostica.

Questi metodi permettono di rilevare e misurare gli anticorpi, ma non forniscono informazioni sul loro potere protettivo, per la cui determinazione bisogna ricorrere alla tecnica virologica classica della sieroneutralizzazione”, che misura in vitro la capacità degli anticorpi di bloccare la replicazione virale. Trattandosi di un test che si basa sull'infettività del virus, può essere eseguito soltanto in BSL3, e richiede personale esperto nella coltura del virus. Inoltre non si presta all'automazione e alla tracciabilità delle varie fasi. Per tale motivo, l'utilizzo anche di tale tecnologia è assolutamente limitato nella pratica diagnostica.

Inoltre va sottolineato ancora una volta che la presenza di anticorpi non equivale a protezione: gli unici anticorpi protettivi sono quelli misurati con il test di neutralizzazione. Tuttavia è possibile ricavare indicazioni indirette sul potere neutralizzante degli anticorpi. L'antigene utilizzato per la ricerca degli anticorpi tramite metodo immunoenzimatico o chemiluminescenza determina la correlazione con il potere neutralizzante degli anticorpi, in quanto questo è direttamente dipendente dal legame dell'anticorpo alla proteina S (Spike) del virus che si lega al recettore cellulare ACE-2 e determina l'avvio dell'infezione. Gli anticorpi diretti verso antigeni diversi da S mostrano una correlazione inferiore con il potere neutralizzante.

Vi sono ricerche in corso che puntano a stabilire l'efficacia dei vaccini e la relativa produzione anticorpale, nonché la durata di tale produzione e l'efficacia del potere protettivo in rapporto alla sieroneutralizzazione.

### **Conclusioni**

La pandemia Covid-19 ha richiesto uno sforzo diagnostico senza precedenti, con una strategia di testing applicata a milioni di

persone, e queste informazioni sono state fondamentali per comprendere la trasmissione virale e fornire risposte efficaci.

Nelle prime fasi della pandemia, i principali limiti ai test diffusi erano tecnici. Questi ostacoli pratici all'implementazione dei test su vasta scala hanno favorito l'uso di tecnologie consolidate, il che spiega perché la stragrande maggioranza dei test per SARS-CoV-2 è stata basata su test molecolari eseguiti in laboratori specializzati.

Tuttavia, con il progredire della pandemia, è stata sviluppata una nuova generazione di test, con tempi di risposta più rapidi, di più semplice esecuzione e più convenienti sul versante dei costi. Questi test i hanno sicuramente consentito di espandere la platea delle persone testate, consentendo, con accettabile precisione, l'identificazione e l'isolamento tempestivo della maggior parte degli individui contagiosi, contribuendo in maniera sostanziale ad avere il polso della situazione e a modulare le misure di contenimento.

Nel complesso la pandemia ha avuto una ricaduta positiva per lo sviluppo che ha promosso nel campo diagnostico, generando un arricchimento dell'armamentario disponibile, creando opportunità e soluzioni innovative. Sicuramente l'infettivologia dei prossimi 10 anni si gioverà dei progressi e delle acquisizioni che si sono realizzati nell'ambito diagnostico per il contrasto alla diffusione della pandemia da SARS-CoV-2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Monto AS, Cowling BJ, Peiris JSM. Coronaviruses. In: Kaslow R, Stanberry L, Le Duc J (eds) *Viral Infections of Humans*. Springer, Boston, 2014MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8_10).
2. Moreira VM, Mascarenhas P, Machado V, et al. Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-

PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 363. doi: 10.3390/diagnostics11020363.

3. Bordi L, Sberna G, Lalle E, et al. Frequency and Duration of SARS-CoV-2 Shedding in Oral Fluid Samples Assessed by a Modified Commercial Rapid Molecular Assay. *Viruses* 2020; 12: 1184. doi: 10.3390/v12101184. PMID: 33092065; PMCID: PMC7589602.
4. Liotti FM, Menchinelli G, Lalle E, et al. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 487-8.
5. Colavita F, Vairo F, Meschi S, et al. COVID-19 Rapid Antigen Test as Screening Strategy at Points of Entry: Experience in Lazio Region, Central Italy, August-October 2020. *Biomolecules* 2021; 11:425. doi: 10.3390/biom11030425.
6. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. Virological Characterization of the First 2 COVID-19 Patients Diagnosed in Italy: Phylogenetic Analysis, Virus Shedding Profile From Different Body Sites, and Antibody Response Kinetics. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa403. doi: 10.1093/ofid/ofaa403.
7. Matusali G, Colavita F, Lapa D, et al. SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay: A Traditional Tool for a Brand-New Virus. *Viruses* 2021; 13: 655. doi: 10.3390/v13040655.

Prof.ssa Maria Rosaria Capobianchi, Direttore Dipartimento di Epidemiologia, ricerca preclinica e diagnostica avanzata, Direttore Laboratorio di Virologia, INMI "L. Spallanzani", Roma

Dott. Giuseppe Sberna, Laboratorio di Virologia, INMI "L. Spallanzani", Roma

Per la corrispondenza:  
giuseppe.sberna@inmi.it

## Appropriatezza in Microbiologia. Aree di intervento necessarie

### C. Fontana

In Medicina si definisce “necessaria” una procedura (diagnostica e/o terapeutica) se produce un beneficio e se è preferibile rispetto alle altre opzioni disponibili, mentre si definisce “appropriata” una procedura che produce benefici maggiori rispetto ai possibili danni, con un margine sufficientemente ampio da giustificare l’uso. Al contrario, si definiscono “equivocate” le procedure per le quali siano teoricamente equivalenti i potenziali benefici ed i rischi di danno per i pazienti, ed “inappropriate” le procedure per le quali i rischi di danno per il paziente siano superiori ai potenziali benefici. L’appropriatezza in Medicina si misura sul singolo paziente analizzando gli esiti clinici, sia a livello di sistema sanitario, ovvero analizzandone gli effetti in termini economici e sulla popolazione generale. Dall’esperienza in campo medico sono derivati i concetti di appropriatezza in laboratorio. Tale concetto nasce negli anni settanta per compensare e rispondere a due fenomeni divergenti: il continuo e significativo aumento delle richieste di esami di laboratorio (effetto soprattutto della Medicina difensiva), l’introduzione di esami complessi, sempre più rilevanti per il ragionamento ed il processo decisionale clinico, per la guida mirata ed il monitoraggio delle terapie e per una Medicina sempre più personalizzata. Tra le motivazioni che conducano ad una eccessiva richiesta di accertamenti diagnostici vi sono: l’assenza di riscontri oggettivi alla prescrizione, deficit formativi (la Microbiologia ha subito nell’ultimo ventennio un arricchimento in tecniche e procedure e quindi in possibilità diagnostiche che devono essere conosciute a fondo per poterle utilizzare al meglio), l’incertezza diagnostica. Oggi l’appropriatezza di laboratorio è un concetto più vasto: definisce la necessità che un esame di laboratorio influisca sul processo

decisionale clinico e sia in grado di determinare esiti validi. Per realizzare ciò occorre verificare tutti passaggi in cui si può nascondere un problema di appropriatezza: dal quesito clinico, agli effetti decisionali sul paziente includendo anche le modalità di comunicazione di un risultato di laboratorio. In questa relazione affronteremo alcune tematiche particolari a titolo esemplificativo incluse quelle emerse durante l’epoca COVID.

- Perché è importante parlare di appropriatezza: per confutare la visione dell’esame di laboratorio come “merce” (*commodity*);
- Per sottolineare l’importanza dell’efficienza e dell’efficacia in Medicina di laboratorio ed in Microbiologia;
- Per associare l’attività del laboratorio al miglioramento degli esiti per il paziente;
- Per far risaltare l’importanza del rapporto fra Laboratorio e Clinica;
- Per valutare l’importanza della consulenza degli specialisti di laboratorio per migliorare la richiesta ed interpretazione degli esami.

Infine ultimo aspetto, ma non in ordine di importanza, l’impatto della inappropriatezza sul sistema. Se da un lato è vero che i costi degli esami di laboratorio rappresentano meno del 2% della spesa sanitaria complessiva, il loro impatto complessivo è molto più elevato perché l’informazione che fornisce laboratorio influenza la maggior parte delle decisioni cliniche e determina, quindi, la richiesta di ulteriori esami e procedure diagnostiche-terapeutiche. Inoltre, per il laboratorio lavorare in appropriatezza significa lavorare meno sulle richieste di esami inutili e lavorare meglio per ciò che è utile ed efficace per il paziente.

È comunque vero che lavorare in termini di appropriatezza significa investire molte risorse umane e tecnologiche, perché occorre indagare e migliorare tutte le fasi di un percorso diagnostico: dal quesito clinico agli effetti decisionali sul paziente, includendo anche le modalità di comunicazione di un risultato di laboratorio.

Esempi frequenti di inappropriatezza sono: una richiesta iniziale inappropriata, la ripetizione inappropriata dell'esame, la raccolta/manipolazione del campione scorretta, il processo analitico scorretto, la validazione dei dati/refertazione scorretta, la comunicazione del referto scorretta/ritardata/poco efficace, infine il recepimento/interpretazione dell'informazione ritardati/errati. In campo microbiologico spesso assistiamo a richieste inappropriate, e va chiarito un punto: la diagnosi microbiologica deve essere a sostegno dei sospetti clinici, non deve sopperire all'inquadramento di casi clinici incerti: non chiedete al microbiologo di fare "tutto" su un campione, occorre porre un quesito diagnostico ben chiaro e definito. Quest'ultimo punto è così sentito che la Società Americana di Microbiologia assieme alla Società di Malattie Infettive hanno sentito la necessità di uscire con un documento congiunto dal titolo: "*A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update*" by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology, autore J. Miller et al. Documento che illustra campione e per sindrome infettiva ciò che necessario ed opportuno richiedere ed eseguire e ciò che andrebbe evitato.

Nel nostro caso abbiamo trattato alcune tematiche particolari, quali: la diagnosi di tubercolosi latente ed attiva, la diagnosi di *C. difficile* infection, la diagnosi delle gastroenteriti, la diagnosi di sepsi, meningiti e infezioni fungine invasive. Queste scelte sono state dettate dall'evidenza di sacche di

inappropriatezza nelle richieste per lo più dettate da alcuni elementi di confusione proprio nella distinzione fra i test che consentono la diagnosi di tubercolosi latente da quella attiva. I primi si utilizzano solo per individuare nei soggetti l'avvenuto contatto con il *M. tuberculosis (MTB)* che causa una memoria immunologica (da qui l'utilizzo di test come TST e test IGRA (Interferon gamma release assay), mentre i secondi (esame microscopico diretto, la coltura e la biologia molecolare) sono metodi di ricerca attiva dell'MTB ed indicano in caso di positività una infezione attiva in corso e quindi anche la contagiosità dell'individuo. Entrambi devono essere usati con criteri stabiliti (anche dal WHO) evitando ripetizioni inutili.

Per la diagnosi delle gastroenteriti (GI) viene universalmente applicata la regola dei "tre giorni", ossia se un paziente è ricoverato da più di tre giorni di dà per assunto che la GI non può più essere sostenuta da patogeni comunitari (es *Salmonella* e *Campylobacter*), ma si deve pensare ad un agente nosocomiale, tra cui il *C. difficile*, ma anche alcuni virus. Per il *C. difficile*, trattandosi per definizione di "*C. difficile* associated diarrhoeae, CDAD" la condizione *sine qua non* è la diarrea. Purtroppo, il laboratorio si vede recapitare richieste poco utili su campioni di feci formate che andrebbero respinti. È, infatti, noto che il *C. difficile* tossigeno può essere presente anche nelle feci di soggetti sani, l'assenza della diarrea indica l'assenza della condizione base perché si possa parlare di CDAD! Anche nei pazienti con una precedente diagnosi di CDAD, la richiesta di esami successivi a quello diagnostico iniziale ha poco senso, perché la diagnosi di guarigione è clinico e non microbiologica!

Da alcuni anni abbiamo a disposizione per la diagnosi delle GI (incluse le comunitarie) dei saggi multiparametrici in biologia molecolare, ossia saggi che in un singolo test ci consentono di individuare dai 15-30 patogeni. I saggi sono previsti anche

dal nuovo CUR regionale ed è bene che il soprattutto il medico di base ne conosca l'esistenza/richiedibilità, perché nei casi di diarrea il loro utilizzo consente la diagnosi eziologica con maggiore efficienza e rapidità rispetto ai saggi colturali che soffrono di una scarsa sensibilità. Dati ormai pubblicati dimostrano come tali saggi multiparametrici in biologia molecolare siamo in grado di colmare un gap diagnostico della coltura in oltre 70% dei casi.

Altra tematica critica: la diagnosi di sepsi. Sindrome molto diffusa anche in comunità, le stime della Global Sepsis Alliance descrivono come 80% degli eventi settici insorgano in comunità e poi siano causa di ricovero. Lo strumento principe per la diagnosi di sepsi è l'emocoltura, ma occorre utilizzarlo in modo adeguato. Per esempio nonostante sia chiaro in letteratura che il prelievo emoculturale debba essere effettuato il più precocemente possibile e prima dell'inizio della terapia antibiotica, spesso questo non accade causando ritardi diagnostici gravi ai fini della sopravvivenza del paziente. Inoltre, sia in ospedale ma anche nella Medicina territoriale si dimentica l'importanza di un prelievo corretto (che si traduce in una maggiore sensibilità analitica), da linee guide, prevede la raccolta di sangue del paziente in almeno 2/3 set di flaconi per emocolture (ossia un totale di 4/6 flaconi).

Ultimo, ma non certo in ordine di importanza, l'utilizzo di test non colturali per la diagnosi di infezioni fungine invasive (IF), tra cui il beta-1-3 D glucano. Si tratta di un componente della parete fungina di alcuni

miceti (non tutti, per esempio il *Cryptococcus* ne è sprovvisto) la cui evidenza attraverso test simil ELISA, consente di avvalorare il sospetto clinico di una IF. Con l'aumento della popolazione fragile ed immunodepressa queste infezioni sono in costante aumento e la loro diagnosi tempestiva è fondamentale. Tuttavia, anche in questo caso l'utilizzo di questo utile strumento diagnostico non ponderato e non accompagnato da una serie di decisioni cliniche e terapeutiche successive ne vanifica l'utilità. In caso di positività, infatti, sarebbe utile, a fronte anche di altre evidenze cliniche, iniziare una terapia empirica con antifungini così come, in caso di negatività sarebbe opportuno evitarla o interromperla se già iniziata.

In conclusione l'appropriatezza in Microbiologia è un cammino che si può e si deve intraprendere. Non è semplice e non ci sono soluzioni esportabili dipende dall'ospedale e dal laboratorio, occorre un dialogo costante con il clinico, la continua condivisione di informazioni e un'attenta e costante valutazione dell'efficacia delle azioni intraprese.

Prof.ssa Carla Fontana, Responsabile Unit "Appropriatezza prescrittiva interna alle analisi della Microbiologia", Policlinico Universitario "Tor Vergata", Roma

Per la corrispondenza:  
carla.fontana@ptvonline.it

---

## Imaging dell'infiammazione, dell'organizzazione e della fibrosi polmonare

### G. Pedicelli

Quello della *fibrosi polmonare* è sempre stato un argomento di grande interesse clinico ed una sfida diagnostica perdente per i radiologici, fino a quando (1992) è stata messa a punto la tecnica della rilevazione con *tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione* (HRCT) e a basso dosaggio di radiazioni. Questa innovazione tecnologica, capace di rilevare in vivo il lobulo secondario, ovvero l'unità anatomica elementare del polmone, ha permesso la identificazione di alterazioni anatomiche di svariato genere e la creazione di correlazioni istologiche di grande affidabilità e raffinatezza.

La diagnostica HRCT ha consentito di identificare *in vivo* dei *pattern* ovvero *modelli* di indirizzo tanto affidabili da poter essere accettati nella diagnostica clinica quotidiana come corrispettivi istologici.

Ciò ha favorito enormemente la diagnostica delle malattie interstiziali e l'osservazione di quei processi patologici che possono condurre progressivamente alla fibrosi polmonare. La corretta lettura dei reperti offerti dalla HRCT terrà conto dei dati biologici del paziente quali l'età e anche lo stato immunitario (bio-imaging dell'invecchiamento e del suo stato immunitario).

Possiamo definire genericamente la *fibrosi polmonare* come "sviluppo di tessuto connettivo fibroso quale tentativo di risposta riparatrice del danno prodotto da un'agente patogeno con funzione di antigene". L'interesse clinico principale è indirizzato, oltre che alla identificazione della malattia responsabile, alle *conseguenze negative*

*correlate con il processo fibrosante*. Esse possono essere sintetizzate in 3 punti:

- distorsione architettonica delle strutture coinvolte;
- riduzione volumetrica del parenchima polmonare;
- riduzione funzionale quantitativamente correlata con il grado di coinvolgimento del polmone, della pleura e dell'albero bronchiale.

Ovviamente, fra le conseguenze negative inevitabili va considerato il coinvolgimento cardio-vascolare generalmente espresso dai reperti clinico-radiologici che descrivono una ipertensione polmonare secondaria di vario grado.

Un *processo fibrosante*, qualunque sia la sua configurazione, trae origine sempre da un evento infiammatorio. Il concetto di *infiammazione* fa parte della cultura medica millenaria, via-via storicamente mutato nella sua interpretazione.

Ricordiamo che nella *Medicina ippocratica* (V secolo a.C.) e fino a Celso (I secolo a.C.) *l'infiammazione*, evidentemente limitata all'osservazione esteriore del corpo umano, veniva riassunta nell'insieme dei dati correlati con: *color, dolor, rubor, tumor*, cui Galeno (II d.C.) aggiungerà la "*functio laesa*".

Oggi essa viene considerata come un *meccanismo di difesa dell'immunità innata*, qualunque ne sia l'organo interessato.

Obiettivi primari della risposta immunitaria sono: la rimozione della causa

che ha determinato il processo infiammatorio e la *restitutio ad integrum*; ove non risultasse la *restitutio*, l'obiettivo si sposterebbe verso la migliore riparazione possibile dei tessuti danneggiati attraverso l'*organizzazione* dei processi di riparazione che sfocerà nella fibrosi. Il traguardo finale sarà quello del ripristino funzionale dell'organo danneggiato.

Negli ultimi decenni si è andata sviluppando una crescente confidenza con il concetto di *infiammazione*, anche per la progressiva disponibilità di farmaci biologici (ormoni, enzimi, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali, immunoterapie...) che fanno intravedere una evoluzione epocale, forse più importante e più vasta degli antibiotici e dei vaccini. Un recentissimo studio<sup>1</sup> ha proposto l'utilizzo dei fattori biologici dell'infiammazione quali parametri di valutazione dello stato di salute dell'individuo umano, per poter predire il rischio di sviluppare - e con quale probabilità - malattie legate all'invecchiamento, come quelle cardio-vascolari e neurodegenerative. Il risultato è sostanzialmente un tentativo di calcolo dell'età biologica versus quella anatomica, con il proposito di poter intervenire favorevolmente nel processo di invecchiamento, modulando i processi di infiammazione che possono intervenire anche precocissimamente (già nel cordone ombelicale) e nell'intero percorso della vita, nelle più disparate condizioni immunitarie.

L'infiammazione è trasversale a molte malattie che possono colpire principalmente: l'apparato locomotore - particolarmente le articolazioni -, l'apparato respiratorio, l'apparato gastro-enterico, i vasi, l'encefalo.

Il coinvolgimento dell'*apparato locomotore* è stato descritto nella configurazione storica dell'infiammazione, dipinto nella definizione ippocratica sopra-citata e comunemente configurato dall'arrossamento- rigonfiamento articolare e dalla linfangite.

Negli ultimi decenni sono stati approfonditi gli studi sulle caratteristiche immunitarie dei processi infiammatori dell'*apparato gastro-enterico*, alcuni dei quali (rettocolite ulcerosa...) correlati con analogo coinvolgimento dell'apparato respiratorio.

Anche *manifestazioni vascolari*, quali la "placca coronarica", si vanno rivelando quale espressione evolutiva di processo flogistico la cui eziopatogenesi è molto vicina ad un chiarimento definitivo.

L'*apparato respiratorio*, per le sue caratteristiche anatomo-funzionali, costituisce il bersaglio più vasto e più immediato dell'intero organismo, perciò esposto al maggior numero di eventi infiammatori, alcuni dei quali possono evolvere verso processi fibrosanti.

*Infiammazione – organizzazione – fibrosi*<sup>2,3</sup> costituiscono rispettivamente eventi e processi evolutivi le cui tappe possono essere seguite in vivo nell'iter clinico mediante la HRCT.

Gli eventi patologici che più comunemente si rendono responsabili di infiammazione dell'apparato respiratorio possono essere così riassunti:

- polmoniti, bronco-polmoniti di origine infettiva (batteri, virus, miceti...);
- interstiziopatie;
- coinvolgimento del polmone in malattie sistemiche (sarcoidosi, artrite reumatoide, malattie dell'apparato linfatico, patologie dell'apparato immunitario...).

Raramente gli eventi infiammatori acuti, quali la polmonite franca e la bronco-polmonite, vanno incontro a processi organizzativi con esito in fibrosi: ciò può avvenire su eventi clinici ignorati in fase diagnostica o curati in modo inadeguato.

Le malattie polmonari che più comunemente evolvono verso l'organizzazione e la fibrosi appartengono alle

“*interstiziopatie*”, al danno alveolare diffuso e alle flogosi bronchiolari.

Ricordiamo che i polmoni processano mediamente 10.000 litri di aria e 7.000 litri di sangue al giorno. Entrambe le sostanze processate possono veicolare antigeni endogeni ed esogeni.

Per un’adeguata comprensione degli eventi che si succedono nell’evoluzione del processo infiammatorio (organizzazione – fibrosi) è necessario avere ben presente la struttura del *campo di battaglia* e cioè la configurazione anatomica dell’*alveolo polmonare*.

L’*alveolo polmonare*, delle dimensioni medie di circa 200 micron, è la struttura emblematica dello spazio aereo nel quale si realizza la funzione principale del polmone, lo scambio dell’ossigeno con l’anidride carbonica. Esso si sviluppa al termine del bronchiolo respiratorio. La sua parete è costituita da 3 strati rappresentati rispettivamente da una sottilissima membrana basale (a struttura lamellare costituita da fibre elastiche, collagene, fibroblasti e macrofagi), un versante esterno di rete ematica capillare ricca di endotelio ed un versante interno o epiteliale tappezzato da pneumociti di tipo I e tipo II.

Il possibile insulto polmonare che dà origine ad un processo infiammatorio può essere associato ad una miriade di cause quali: infezioni, malattie collagene-vascolari, processi da ipersensibilità, risposte a farmaci, inalazione di polveri e sostanze tossiche. Sebbene gli agenti nocivi siano una vasta quantità, la risposta del polmone all’insulto subito è piuttosto limitata nelle sue modalità, espressa da pattern simili osservati sia radiologicamente che istologicamente, a prescindere dalla causa che l’ha determinato.

L’*evento flogistico* acuto viene espresso biologicamente dai segni della battaglia fra l’antigene e gli elementi di difesa naturali insiti nella struttura alveolare. Può accadere

che la battaglia sia brevissima se il risultato è di grande successo, come osserviamo nei rari casi di edema alveolare di origine immunitaria con distress respiratorio, rapidamente dominabile con il cortisone: evento che può verificarsi, ad esempio, nella sindrome da embolia grassosa: il risultato sarà una sostanziale *restitutio ad integrum*. Ma, nella maggior parte dei casi, assistiamo allo sviluppo endo-alveolare di un *processo essudativo proteinaceo*, espressione di risposta contestuale sia dal versante endoteliale - con produzione di edema flogistico endo-alveolare e formazione di membrane ialine, sia dal versante epiteliale dove si attivano macrofagi ed altre cellule dell’immunità innata: si realizza in questo modo un accumulo di materiale necrotico proteinaceo nel lume alveolare con progressivo impegno di vario grado della membrana basale. Il collasso di quest’ultima, per la gravità del danno o per la persistenza dell’insulto biologico, segna la irreversibilità della lesione subita che evolverà verso la fibrosi. La gravità del danno alveolare può essere fortemente condizionata dal grado di risposta delle difese immunitarie sia dell’immunità innata che di quella adattiva: nel corso delle varie espressioni della risposta immunitaria all’infezione COVID-19 abbiamo assistito a quadri clinico-radiologici di risposta immunitaria violenta etichettati come “tempesta delle citochine”<sup>4</sup>.

Nelle forme evolutive, unitamente al processo descritto, si verifica una ricca migrazione di fibroblasti, sia di quelli presenti nell’interstizio che di quelli immaturi richiamati dalla fonte produttiva costituita dal midollo osseo. Queste cellule si trasformeranno progressivamente in miofibroblasti per dar vita alla organizzazione di tessuti fibroblastico.

L’integrità della membrana basale, sia sul versante endoteliale che epiteliale, è il presupposto per la ricostituzione di un tessuto alveolare ed interstiziale normale. L’*organizzazione* del tessuto fibroblastico

darà luogo ad una alterazione localizzata che evolverà verso la fibrosi.

L'organizzazione<sup>5</sup>, caratterizzata da proliferazione di fibroblasti, come descritto, rappresenta un importante passaggio nella risposta all'insulto subito dal polmone, specificamente nella barriera della parete alveolare.

Il tentativo di riparazione polmonare si configura, purtroppo, come un'arma a doppio taglio poiché, se da una parte riesce a contenere il processo flogistico riparando il tessuto danneggiato, dall'altra può determinare una progressione organizzativa fino alla costruzione di un impianto fibroso irreversibile. In questo caso si associano inevitabilmente la perdita dell'architettura alveolare e del suo ruolo funzionale.

L'entità ed il grado di diffusione dei focolai fibroblastici condizionano il quadro di estensione del danno fibrotico.

Il termine OP (Organizing Pneumonia) è un'espressione istologica che intende definire l'evento della risposta aspecifica locale del polmone ad un insulto generico. Nella pratica clinica esso può assumere significato generico che va dalla piccola lesione organizzata a lesioni di varia estensione, anche multiple, correlate con varie cause quali le malattie immunitarie, malattie collageno-vascolari, risposte a farmaci, polmoniti da aspirazione, inalazione di sostanze tossiche, terapie radianti, complicanze da trapianti d'organo ed altro ancora.

In assenza di una causa identificabile, l'espressione OP assume una identità clinico-radiologica che descrive un processo flogistico localizzato, aspecifico, dominato dalla tendenza all'organizzazione verso un'evoluzione fibrosante: questa tendenza può essere controllata, nella pratica clinica, dall'impiego del cortisone, anche se tale successo terapeutico resta ancora non spiegato. Fra le possibili forme evolutive delle

OP si distinguono quelle basali e periferiche che possono evolvere verso la particolare configurazione di iperdensità strutturate a bande con netto risparmio dell'estrema periferia del polmone, identificabili nella espressione NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia), la qual cosa può complicare la diagnosi clinica.

Il corrispettivo radiologico degli eventi descritti, documentabile con la HRCT, in particolare la tipologia e l'entità del danno alveolare, viene configurato con i segni dell'ispessimento interstiziale e più specificamente, come abbiamo osservato recentemente nelle polmoniti correlate con la pandemia da COVID-19, con l'espressione "addensamento del parenchima polmonare di densità *ground-glass*". La densità *ground-glass* è il corrispettivo istologico di un contenuto endo-alveolare di tipo misto (fluido più aria) che descrive bene la battaglia in corso a livello delle strutture elementari del polmone. I controlli successivi dimostreranno il successo o meno della terapia: la scomparsa degli addensamenti parenchimali sarà, ovviamente, l'equivalente della guarigione. Ma l'esperienza che andiamo accumulando ci dimostra che il miglioramento clinico è spesso lento ed incompleto: questo dato trova nella HRCT corrispettivi coerenti costituiti da lenta, progressiva evoluzione fibrotica delle lesioni acute che può manifestarsi in forma grossolana molto evidente ma anche in forme sconosciute nella semeiotica radiologica del passato. Mi riferisco in particolare alle fibrosi di tenuissima densità per le quali sono state coniate nuove terminologie quale la densità "*melting sugar*"<sup>6</sup> che va considerata con molta attenzione per una corretta diagnosi e adeguata prognosi. I processi fibrosanti correlati con le polmoniti da COVID-19 vanno da forme precocemente devastanti l'architettura polmonare a forme la cui evoluzione appare lentissima: questa osservazione consiglia controlli prolungati fino ad un anno<sup>7</sup>.

Il *danno alveolare diffuso* (abituale, nella pratica clinica, con l'acronimo anglosassone DAD = Diffuse Alveolar Damage) consiste nella reazione aspecifica ad una vasta serie di insulti quali le infezioni, la sepsi, il danno da farmaci, l'inalazione di sostanze tossiche, shock, aspirazione, la rara esacerbazione della fibrosi polmonare idiopatica ed altre varie cause.

A volte la causa dell'evento acuto sfugge: in questi casi l'evento viene definito dall'espressione "*polmonite interstiziale acuta*", nota in passato come *Sindrome di Hamman-Rich*.

L'espressione DAD viene usata anche da patologi: il corrispettivo istologico aiuta molto anche la diagnostica radiologica ad inquadrare in modo corretto le caratteristiche morfo-strutturali delle lesioni nonché il loro modello evolutivo. Nella fase di esordio, caratterizzata da edema alveolare e formazioni di membrane ialiche, il reperto radiografico si configura come diffuso, irregolare, disomogeneo addensamento del parenchima polmonare. Il termine diffuso non si riferisce al grado di estensione delle lesioni nell'ambito polmonare ma al coinvolgimento contestuale di tutti i componenti della parete alveolare fino al collasso della membrana basale che si può verificare sia nella fase acuta iniziale che successivamente, nella fase di organizzazione fibroblastica. All'esame HRCT osserviamo disordinate aree di consolidazione per lo più a chiazze prevalenti nei territori basali con i caratteri del pattern *ground-glass*; coesiste robusto ispessimento dei setti interlobulari. Il reperto acuto, così configurato, progredisce verso il fenomeno dell'organizzazione e della fibrosi, come sopra descritto. In questa fase evolutiva assistiamo alla formazione di aree fibrotiche di densità progressivamente crescente, ispessimenti reticolari dell'interstizio e dei setti intra-inter-lobulari, sviluppo di bronchiectasie e bronchioloectasie, riduzione volumetrica del parenchima polmonare. Raramente la fase

organizzativa e l'evento fibrotico possono configurare quadri HRCT non distinguibili dalla *fibrosi polmonare idiopatica* (FPI).

La *fibrosi polmonare idiopatica* si sviluppa per progressivo collasso degli alveoli adiacenti ai dotti alveolari: di conseguenza questi ultimi si dilatano per trazione assumendo la configurazione di spazi cistici periferici architetticamente pluristratificati - *honey-combing pattern* - nella periferia del parenchima polmonare ed in continuità anatomica con *bronchioloectasie* da trazione. Questa tipica configurazione descrive il *pattern UIP* (Usual Interstitial Pneumonia) ed è considerato il corrispettivo in vivo del riscontro istologico.

La FPI si sviluppa tipicamente secondo una evidente asimmetria spaziale e temporale rispetto all'architettura del polmone.

Per la recente disponibilità di promettenti terapie, attualmente una delle sfide clinico-radiologiche della FPI è rappresentata dalla diagnosi precoce, proprio per intervenire con alcuni farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia la cui eziologia resta sconosciuta.

Una particolare, infrequente forma di infiammazione, che può dar luogo a manifestazioni cliniche anche clamorose, riguarda l'attivazione del sistema BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue); esso, a riposo biologico, è una stazione di vigilanza e di pronto intervento costituita da isole discontinue di aggregati linfoidi adiacenti alle pareti dei bronchioli intra-lobulari. Sostanzialmente assente nei bambini e negli anziani sani, esso si sviluppa nell'adulto, specificamente nei fumatori: le sostanze irritanti contenute nel fumo di sigaretta si comportano da antigeni in grado di innescare stimoli infiammatori.

Il BALT, attivato da antigeni di diversa natura, diventa un campo di battaglia: il sistema può andare incontro ad iperplasia

con configurazione nodulare, documentabile radiologicamente, come si osserva nella *bronchiolite follicolare* (Sindrome di Sjogren) e, più vistosamente, nella *istiocitosi a cellule di Langherans*. Notoriamente, in quest'ultima malattia, si può ottenere una rapida restituito ad integrum con la sola sospensione precoce del fumo, per effetto della rimozione degli antigeni correlati.

Negli ultimi anni è andata crescendo l'attenzione dei radiologi nel riscontro e valutazione di ispessimenti interstiziali di aspetto fibrotico di varia morfologia (ispessimenti settali, reticolari, micronodulari, bronchiolectasie) prevalentemente distribuiti sul mantello polmonare, più comune nei fumatori e nei soggetti anziani. Nell'attesa di una più adeguata conoscenza di tali reperti, la letteratura radiologica<sup>8</sup> descrive tali alterazioni con l'acronimo ILA (Interstitial Lung Abnormalities) e ne raccomanda l'osservazione sia per una probabile correlazione con rischio oncologico che per un'apparente riduzione dell'aspettativa di vita.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Sayed N, Huang Y, Nguyen K et al. An inflammatory aging clock based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging* 2021; 1: 598-615.

2. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative Radiologic and Histopathologic Assessment of Fibrotic Lung Disease. *Radiology* 2010; 255: 692-706.
3. Strieter RM, Mehrad B. New Mechanism of Pulmonary Fibrosis. *CHEST* 2009; 136: 1364-70 .
4. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255-83.
5. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. Organization and Fibrosis as a Response to Lung Injury in Diffuse Alveolar Damage, Organizing Pneumonia, and Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. *Radiographics* 2013; 33: 1951-75.
6. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2021: 299: E178-E186.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-Acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-15.
8. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial Lung Abnormality: Recognition and Perspectives. *Radiology* 2019; 291: 1-3.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Primario Emerito Radiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:  
giopedicelli@gmail.com

---

## La Medicina nei secoli: Arte o Scienza?

**M. Lopez**

*Dove c'è amore per l'umanità, c'è amore per l'Arte.*

Ippocrate, *Precetti*

Se si ponesse oggi la domanda se la Medicina sia Arte o Scienza, probabilmente alcuni medici risponderebbero che è un'Arte, altri che è una Scienza, altri ancora che è insieme Arte e Scienza. Forse ci sarebbe anche chi ritiene la domanda irrilevante, perché non di attualità. Sbaglierebbe. La sfida rappresentata dall'invecchiamento della popolazione con una crescente fragilità dei pazienti e la pandemia di Covid-19 con le sue inadeguatezze e la solitudine dei malati da una parte e, dall'altra, soprattutto lo sviluppo tecnologico spettacolare – sia nella Medicina di base che in quella clinica - inducono a chiedersi se ancora esista o debba esistere un'Arte della Medicina o se invece sia stata ormai soppiantata dalla Scienza. In termini più pratici: è la Medicina intuizione, creatività, empatia e interpretazione accurata delle caratteristiche peculiari del singolo paziente per fornire un trattamento personalizzato, o è l'applicazione dell'evidenza scientifica trasformata in linee-guida da usare in tutti i pazienti per migliorare i risultati terapeutici?

Leggendo *Medicina e Oncologia. Storia illustrata* – l'opera in 11 volumi che ho scritto negli ultimi anni – si può constatare come il problema non sia nuovo, poiché è stato a lungo dibattuto nel corso dei secoli ed è ancora oggi oggetto di discussioni, spesso appassionate. Alla base stanno i concetti di

Arte e di Scienza, soggetti a evoluzione nel corso del tempo e comunque difficili da definire in maniera univoca, tale da riscuotere consensi generalizzati.

Storicamente, il concetto di Medicina come "Arte" risale alla seconda metà del V secolo a.C., epoca in cui viene tagliato ogni legame con la religione e il soprannaturale in favore di una spiegazione razionale dell'origine delle malattie. Il medico non ha più il ruolo d'intermediario tra il paziente e la divinità, ma è a contatto diretto col malato per individuare razionalmente la causa *naturale* della malattia, ripristinare e mantenere lo stato di salute.

Era il tempo in cui in Grecia cominciarono a essere costituite diverse discipline – architettura, scultura, pittura, oratoria, musica, ginnastica, dietetica – comprendenti anche la Medicina. Erano chiamate *technai* o arti, tenendo presente che il termine greco *téchne* include due nozioni allora indissociabili, l'Arte e la Scienza<sup>1</sup>. Erano però diffuse anche accese dispute - spesso sostenute dai sofisti - sulla loro reale esistenza e sui metodi che era necessario applicare. I detrattori sostenevano addirittura che la Medicina non aveva le prerogative per essere inclusa tra le *technai*, poiché alcuni malati guarivano senza l'aiuto del medico, mentre altri morivano nonostante il suo intervento. Pertanto – asserivano – la Medicina di fatto non esiste, poiché i suoi risultati si basano non sulla perizia (Scienza), ma semplicemente sul caso.

Per dimostrare invece la reale esistenza dell'Arte della Medicina, nel breve trattato *l'Arte* – un testo ippocratico probabilmente scritto da un sofista – si sostiene che essa è una *techne* perché ottiene i suoi risultati proprio eliminando l'intervento del caso: “La spontaneità del caso difatti scompare se viene analizzata rigorosamente. Si scoprirebbe infatti che tutto ciò che accade, accade *a causa di qualche cosa*, e questo ‘a causa di qualche cosa’ evidenzia che la spontaneità del caso è solo un nome, e non ha alcuna realtà”.

Pertanto, nella visione ippocratica la Medicina è una disciplina razionale o *techne*, capace di conseguire il suo obiettivo ricorrendo a un metodo basato sulla conoscenza del “perché” delle cose e, quindi, del “perché” bisogna intervenire in un modo piuttosto che in un altro. Ciò che succede nel nostro organismo non avviene per caso, ma è conseguenza di una causa precisa. Come riportato in *Arie, Acque, Luoghi*: “ogni malattia ha una causa naturale e nulla si verifica senza una causa naturale”. Compito del medico è scoprirla e interpretarla (Tab. 1). In ciò la Medicina si distingue sia dall'*epistème* - il sapere astratto puramente speculativo - sia dalla *tribé*, la competenza pratica degli artigiani acquisita su base puramente empirica. Il medico deve partire dall'esperienza (*empeiría*) e integrare i dati di ripetute osservazioni in un sistema logico, poiché solo in tal modo può modificare razionalmente un'alterazione dello stato naturale del corpo: la malattia. La Medicina, tuttavia, non si distingue solo per la sua superiorità rispetto al caso e al mero empirismo, ma è definita essenzialmente dal *metodo* usato, che non può essere quello dei filosofi perché basato su ipotesi (*hypothéseis*), termine con cui anticamente si indicava un *postulato*, una verità apodittica che non aveva necessità di essere testata, doveva essere accettata come una verità ovvia da cui veniva dedotto il ragionamento.

L'autore di *Antica Medicina* bandisce i postulati dalla Medicina in quanto elementi di pura speculazione e non verificabili sul piano sperimentale. Bisogna però ricordare che la teoria umorale, su cui si basava l'antica Medicina greca, non richiedeva approfondite conoscenze anatomiche e fisiologiche per funzionare e, anche se veniva invocata la prova (*tekmérion*) per dimostrarne la validità, le sue argomentazioni hanno in realtà un'impronta dogmatica e aprioristica. Le manca infatti la possibilità di dimostrare *sperimentalmente* ciò che viene asserito. In altri termini, fondava le proprie argomentazioni proprio su quei postulati tanto criticati in *Antica Medicina*.

#### **Aspetti della Medicina ippocratica**

- *Epistème* (sapere)
- *Tribé* (pratica)
- *Empeiría* (esperienza)
- *Hypothéseis* (postulati)
- *Tekmérion* (prova)

#### **Tab. 1: Aspetti della Medicina Ippocratica.**

L'approccio corretto in Medicina è definito nelle *Epidemie* (I, II): “L'Arte ha tre fattori: la malattia, il paziente, il medico. Il medico è il ministro dell'Arte. Il paziente deve cooperare col medico nel combattere la malattia”.

E la malattia? (Tab. 1) Esistevano allora due concezioni diverse. Quella della Scuola di Kos secondo cui la malattia era un'alterazione generale, sistemica, coinvolgente l'intero organismo, anche se l'umore alterato si era localizzato in un organo o in una regione del corpo. Alternativamente, quella della Scuola di Cnido considerava la malattia come un'affezione tipicamente locale, che poteva essere diagnosticata e classificata tenendo presente il particolare, cioè le manifestazioni cliniche indicative di specifici disturbi locali.

La prima era focalizzata sul paziente, la seconda sulla malattia.

In definitiva, con Ippocrate la Medicina comincia a essere separata dalla religione e dalla magia per diventare Arte e Scienza (intesa come un modo del tutto nuovo di pensare). Essa è basata soprattutto sull'esame del paziente e sul rapporto tra medico e paziente. Successivamente, è stata definitivamente sistematizzata da Galeno nel II secolo d.C., sotto forma di una concezione olistica, per cui tutte le malattie avevano la stessa etiopatogenesi (alterazione degli umori) e potevano essere trattate ricorrendo agli stessi principi generali (eliminazione degli umori alterati con salassi e clisteri e ricostituzione dell'equilibrio alterato con la dieta e i farmaci).

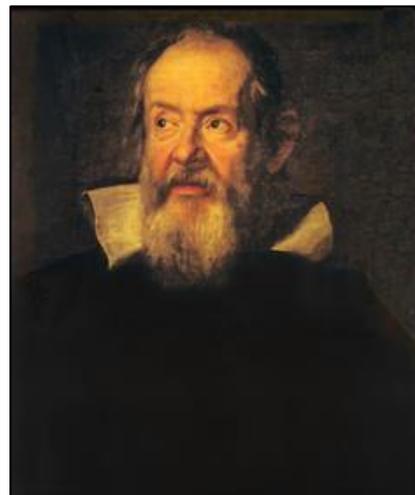
Eppure, la Medicina galenica è riuscita a sopravvivere per molti secoli e ancora imperava nel 1600, quando veniva ridicolizzata da Molière, che metteva in risalto la verbosità vuota, le inutili dispute su argomenti inconsistenti e l'incapacità a guarire le malattie dei medici del tempo.

Molto indicativa è la descrizione dell'esame finale con cui si conferiva la laurea in Medicina.

Nell'ultimo intermezzo di *Le malade imaginaire* (1673), al candidato vengono poste domande "molto difficili", alle quali sono date risposte in accordo con la teoria di Galeno<sup>2</sup>:

<i>Primus Doctor</i>	Domandabo causam et rationem quare Opium facit dormire
<i>Baccelierus</i>	Ad quod respondeo, Quia est in eo Virtus dormitiva, Cuius est natura Sensus assopire
<i>Secundus Doctor</i>	Domandabo tibi, docte bacceliere, Quae sunt remedia Quae, in malattia Dicta idropisia, Convenit facere.
<i>Baccelierus</i>	Clisterium donare, Postea salassare, Postea purgare.

Questo tipo di "Scienza", non è ovviamente la Scienza come oggi la interpretiamo. Essa si basa sulla concezione di Galileo Galilei (1564-1642) (Fig. 1), che considera fundamentalmente pochi ma irrinunciabili principi. Caratteristica della Scienza è l'*autonomia* non solo dalla fede, ma anche da tutti i vincoli che ne impediscono lo svolgimento. La sua validità inoltre non può derivare da ciò che ha scritto un'*auctoritas*, come Aristotele o Galeno. È anche *realista*, cioè deve rappresentare la descrizione vera della realtà. Deve essere conoscenza *oggettiva*, ossia conoscenza delle qualità oggettive dei corpi, che sono determinabili quantitativamente e, quindi, *misurabili* e controllabili pubblicamente. Deve basarsi su regole che costituiscono il *metodo scientifico*: esperimenti e dimostrazioni certe, che partono da un'ipotesi (supposizione) per derivarne le conseguenze in maniera rigorosa, controllando infine se si verificano o meno nella realtà.



**Fig. 1:** Galileo Galilei (1564-1642).

Il metodo galileiano fu sviluppato nella fisica, ma con gli anni fu applicato anche in Medicina con risultati strepitosi. Basti pensare alla scoperta della circolazione del sangue da parte di William Harvey nel 1628. Egli, infatti, esaminò le teorie del passato per confermarle se corrette o per modificarle - se risultate false in base alla dissezione anatomica e a un'osservazione diligente e accurata - usando una misurazione

quantitativa dei fatti osservati secondo l'enunciazione di Galileo: *“Misura tutto ciò che è misurabile, e rendi misurabili quelle cose che finora non sono state misurate”*.

Innanzitutto, misurò la quantità totale di sangue che poteva essere derivata da pecore, maiali e altri mammiferi, nonché il volume dei ventricoli sinistri degli stessi animali. Poté così calcolare che il sangue pompato dal cuore nell'aorta in un'ora, era enormemente superiore a quello che si trova nell'organismo e più di tre volte maggiore del peso dell'intero animale: lo era perfino se si ammetteva che il ventricolo si svuotava solo in parte del suo contenuto. Impossibile pensare che questa enorme quantità di sangue potesse essere assorbita e riformata dal fegato a partire dal chilo prodotto con il cibo ingerito, come sostenuto da Galeno. Si doveva, pertanto, per forza ammettere che il sangue percorreva un circuito, ritornando là dove era partito, altrimenti le arterie e il corpo sarebbero scoppiati.

Nel XIX secolo il metodo sperimentale era ormai correntemente adoperato, come evidenziato dal più grande sperimentatore in fisiologia dell'epoca: Claude Bernard (1813-1878) (Fig. 2). Egli asseriva che *“la Medicina sperimentale non è altro che un ragionamento per mezzo del quale si sottopongono le idee al controllo dei fatti”*, per cui l'esperimento doveva essere condotto per dimostrare la bontà di un'idea, di un'ipotesi. In altri termini, la ricerca sperimentale doveva basarsi su un approccio



**Fig. 2:** Claude Bernard (1813-1878).

sistematico corretto: prima un'ipotesi, poiché *“un'ipotesi è [...] il punto di inizio obbligatorio di ogni ragionamento sperimentale”*; poi il disegno dell'esperimento idoneo per testarla; quindi la registrazione meticolosa dei risultati osservati e, infine, la valutazione del loro significato e delle loro implicazioni concettuali e pratiche. Di fatto, è questo l'approccio che ancora oggi viene usato nella programmazione di studi clinici o sperimentali.

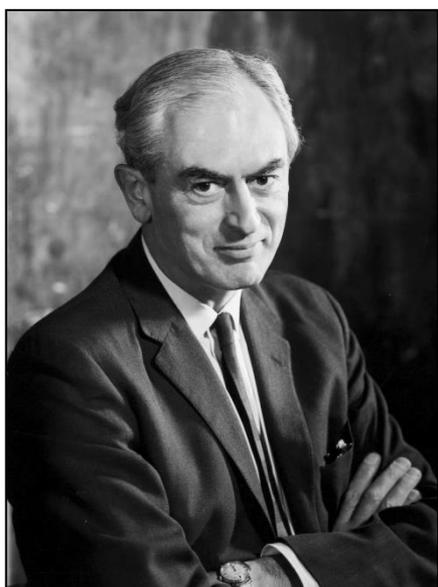
La ricerca però non è soltanto tecnica e tecnologia, poiché un ruolo fondamentale ha anche l'immaginazione. Lo stesso Bernard era solito dire: *“Metti da parte l'immaginazione, come metti da parte il soprabito, quando entri nel laboratorio. Riprendila, come riprendi il soprabito, quando esci”*. Come dire: un fatto è la tecnica che usi per sviluppare un programma di ricerca, un altro fatto è l'ideazione di un programma di ricerca.

La ricerca è quindi frutto sia di immaginazione che di lavoro in laboratorio o in corsia, ma lo strumento più importante è sempre la mente del ricercatore. In ciò c'è qualcosa che ci riconduce all'arte, termine cui è stato attribuito un significato diverso nelle varie epoche.

Abbiamo già visto cosa si intendeva per arte al tempo di Ippocrate. Nel XVIII secolo fu posta la distinzione tra *“arti pratiche”* (associate alla tecnologia) e *“belle arti”*, riguardanti le attività estetiche, quali pittura, musica e letteratura. Se però cerchiamo di dare una risposta alla domanda se la Medicina sia un'Arte o una Scienza in termini estetici, introduciamo nell'argomento un senso di confusione e di disorientamento.

Probabilmente, i commenti più perspicaci sul binomio Arte-Scienza in Medicina, sono stati quelli di Peter Medawar (1915-1987) (Fig. 3) in *Induction and Intuition in Scientific Thought* (1969): *“I clinici che discutono sullo ‘spirito della Medicina’ evidenzieranno sempre che, mentre esiste un vasto e profondamente importante elemento scientifico nella pratica della Medicina, c'è*

anche un'abilità artistica indefinibile e un'intuizione immaginativa. La Medicina nasce dal matrimonio tra i due"<sup>3</sup>. Egli sostiene che nell'avanzamento della Scienza, l'elemento chiave è l'aspetto creativo, immaginativo, intuitivo, ossia la componente femminile del matrimonio. Minore importanza hanno invece l'uso delle apparecchiature e l'accertamento rituale dei fatti, corrispondenti alla componente maschile del matrimonio.



**Fig. 3:** Peter Medawar (1915-1987), fondatore della immunologia dei trapianti, Premio Nobel per la Medicina, 1960.

Consideriamo, per esempio, gli studi clinici controllati randomizzati. Generalmente si ritiene che rappresentino il mezzo più importante per il progresso scientifico e il *gold standard* per l'attribuzione del livello 1 alle linee guida compilate per indirizzare la pratica clinica. Senza togliere a essi l'importanza che meritano, l'arruolamento dei pazienti, il controllo della corretta conduzione dello studio e la registrazione e l'analisi statistica dei dati, sono piuttosto espressione di capacità tecniche, di abilità manageriali da parte delle industrie farmaceutiche che li conducono, ma difficilmente rappresentano di per sé nuove idee. Non sono Scienza, ma rappresentano la valutazione di tecnologie sanitarie (*Health*

*Technology Assessment, HTA*), poiché non contengono la componente immaginativa e creativa che caratterizza la scienza trasformativa, quella in grado di cambiare e far progredire la pratica clinica. Sono l'applicazione di idee nate nella mente del ricercatore, spesso immaginato con la testa tra le nuvole.

Consideriamo ora come i due aspetti della Medicina – Arte vs Scienza - sono stati interpretati da medici famosi. Quando Laënnec inventò lo stetoscopio, c'era di certo dell'Arte nel fare la diagnosi, poiché del giudizio clinico fa parte l'intuizione. Lo stesso può dirsi nel caso di Jean-Manuel Charcot (1825-1893): il successo in Medicina clinica non dipende solo dalla manualità, ma anche dalle capacità cognitive e interpretative del medico. Theodor Billroth (1829-1894) osservava che era necessario "*stabilire l'Arte della Medicina per iscritto in maniera così salda da trasformarla completamente in Scienza*".

Qualcuno di voi sta pensando che si tratta di medici di altri tempi, quasi costretti a ricorrere all'intuizione clinica poiché non disponevano di molti mezzi per fare la diagnosi e sviluppare nuovi trattamenti. Oggi la Medicina è diversa da quella praticata solo qualche decennio fa<sup>4</sup>.

Non si può più ritenere che ogni paziente e ogni medico siano diversi e che non esista un modo unico di trattare il paziente, né che il giudizio clinico personale e l'intuizione siano gli elementi fondamentali per fornire una Medicina altamente personalizzata. La Medicina è Scienza applicata in base a regole precise e la variabilità della cura è solo un reliquato del tempo antecedente la disponibilità di tecnologie informatiche sofisticate e di mezzi diagnostici avanzati.

La Medicina basata sull'evidenza è nata nel 1992 come nuovo paradigma per la pratica clinica e, nel primo articolo pubblicato, espressamente si affermava: "*La Medicina basata sull'evidenza toglie*

*importanza all'intuizione, all'esperienza clinica non sistematica e al razionale fisiopatologico come motivi sufficienti per prendere le decisioni cliniche e mette in rilievo l'esame dell'evidenza proveniente dalla ricerca clinica"*<sup>5</sup>.

Apparentemente sono due visioni opposte e a prevalere sembra essere oggi quest'ultima, etichettata da alcuni come *"cookbook Medicine"*, una Medicina fatta di ricette da applicare come quelle di un libro di cucina. Si pensi al fiorire delle linee-guida in ogni settore della Medicina e alle loro implicazioni medico-legali; agli algoritmi disponibili per aiutare a fare una diagnosi rapida o a scegliere la terapia più appropriata; ai sistemi informatici che aiutano a catalogare le malattie. Negli ultimi tempi, lo studio del genoma ha profondamente cambiato la ricerca in Oncologia e la diagnostica molecolare ha potuto evidenziare la presenza di numerose mutazioni nel genoma delle cellule neoplastiche, producendo una vera e propria esplosione di sottotipi in seno a ciascun istotipo. Si può ragionevolmente prevedere che ogni istotipo tradizionale sarà frammentato in una serie variabile di entità nosologiche distinte, ognuna caratterizzata da un proprio decorso clinico e dalla sensibilità a farmaci specifici. La diagnosi dei tumori ricorrerà sempre più frequentemente all'uso della bioinformatica, piuttosto che all'occhio esperto del patologo, portando anche a una diversa classificazione delle neoplasie basata non più sull'aspetto istologico, quanto sulla condivisione di mutazioni *driver*, alterazioni molecolari capaci di sostenere lo sviluppo e la progressione del processo neoplastico. Ciò sta complicando e continuerà a rendere sempre più complessa la terapia dei tumori, unitamente allo sviluppo di una miriade di farmaci antitumorali – spesso dai nomi impronunciabili e difficilmente memorizzabili – da usare in specifiche fasi di evoluzione

della neoplasia nello stesso paziente. Il medico è diventato sempre più specialista e deve necessariamente ricorrere all'uso del computer<sup>6, 7</sup>. Il *"cognitive computing"*, la tecnologia che imita il modo di ragionare dell'intelligenza umana, è in grado di esaminare grandi volumi di dati per selezionare informazioni di rilievo in studi clinici e trasformarli in terapie efficaci per i pazienti oncologici basate sulla genetica del loro tumore<sup>8</sup>. C'è addirittura chi pensa che un giorno il medico sarà sostituito da un robot dotato di intelligenza artificiale avanzata.

Ma è proprio così?

Uno studio recente in malati oncologici ha messo in evidenza la preferenza dei pazienti per un rapporto diretto col proprio medico, senza l'intermediazione del computer<sup>9</sup>. Si possono avere dubbi se il ricorso alla super-specializzazione rappresenti un bene da ogni punto di vista, poiché fa perdere la visione unitaria del paziente e della malattia, che non sempre può essere ricostruita adeguatamente con l'integrazione o l'assemblaggio delle opinioni di più specialisti che interagiscono tra loro<sup>10</sup>. La recente pandemia di Covid-19 ha messo crudamente di fronte allo sguardo di ognuno di noi la solitudine dei pazienti e l'insostituibilità del 'vituperato' medico generico. Anche accettando tutti i benefici della modernità, sembra che il ruolo del medico non sia cambiato nel corso di millenni. Non importa quanta tecnologia ci sia, quando una persona è malata cerca qualcuno in cui avere fiducia<sup>11</sup>. La Medicina moderna continua a manifestare il suo desiderio di ritorno alle origini, a quel passato in cui il rapporto tra medico e paziente non avveniva attraverso l'interposizione di un computer, poiché dietro ogni malattia c'è sempre una persona con le sue sofferenze e le sue angosce, che anela ad avere un rapporto più diretto con chi potrebbe risolvere i suoi problemi<sup>10</sup> (Fig. 4).



**Fig. 4:** Il medico ateniese Giasone (II sec. A. C.).

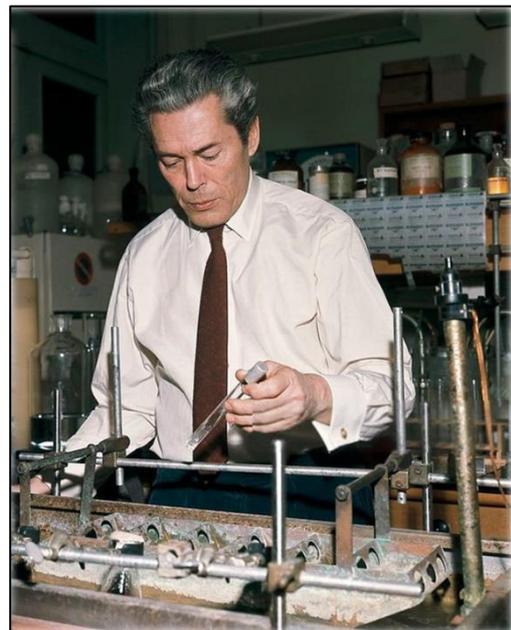
In alcuni scritti ippocratici sono riportati in dettaglio le qualità che un buon medico deve avere (*Il medico*) e quale debba essere il suo comportamento, la *praxis aurea*, nell'entrare nella stanza del malato (*Decorum*). Per distinguersi da indovini e ciarlatani, era necessario presentarsi bene e in buone condizioni fisiche: un medico che non si prende cura del proprio corpo non poteva, secondo un'opinione diffusa, essere di aiuto agli altri. Egli doveva saper parlare bene, vestirsi e comportarsi in modo appropriato, non ridere o scherzare in maniera smodata e non perdere mai l'autocontrollo, poiché il rapporto tra medico e paziente era del tutto particolare, considerato che il malato poneva la sua vita nelle mani del medico. Nella stanza del malato, doveva sedersi correttamente, parlare poco, essere sempre attento e avere sotto controllo la situazione autorevolmente, rispondere alle domande con calma e precisione, controllare l'esecuzione corretta delle sue prescrizioni, visitare il malato con attenzione e perizia, rimproverarlo se necessario, ma anche confortarlo all'occorrenza.

I pazienti cercano l'empatia, anche se confidano molto nell'esperienza, nelle conoscenze e nel giudizio clinico del medico. Ciò è ben rappresentato nell'autoritratto di

Francisco Goya (1746-1828), quando pensava di essere sul punto di morte e sperava nella vicinanza e nel supporto del proprio medico, il cui atteggiamento è indicativo della sua profonda partecipazione alla sofferenza del paziente (Fig. 5).



**Fig. 5:** Francisco Goya (1746-1828). Autoritratto con il Dott. Arrieta, 1820.



**Fig. 6:** Jacques Monod (1910-1976).

Molti medici hanno studiato sul "Cecil", pubblicato la prima volta nel 1927. Leggiamo

insieme l'inizio<sup>12, 13</sup>: “La Medicina è una professione che comprende la Scienza e il metodo scientifico insieme all'Arte di essere medico. L'Arte di prendersi cura del malato è antica come l'umanità. Anche nei tempi moderni, l'Arte di curare e confortare, guidata da millenni di senso comune così come un più recente, sistematico approccio all'etica medica, resta il fondamento della Medicina. Senza queste qualità umanistiche, l'applicazione della scienza medica moderna è subottimale, inefficace o addirittura dannosa”.

E allora: la Medicina è Arte o Scienza? Per Jacques Monod (1910-1976) - uno dei fondatori della biologia molecolare - è l'espressione della Scienza, ma il medico non opera come scienziato (Fig. 6).

Paracelso (1493-1541) affermava che “La Medicina non è solo Scienza; è anche Arte. Essa non consiste nel comporre pillole e impiastri; si occupa dei processi intimi della

vita, che bisogna conoscere prima di poterli guidare”.

William Osler (1849-1919), uno dei medici più illustri della fine del XIX secolo, era dell'avviso che “la pratica della Medicina è un'Arte, basata sulla Scienza”. Diceva anche che “Dal punto di vista della Medicina come Arte per la prevenzione e la cura delle malattie, l'uomo che traduce i geroglifici della Scienza nel linguaggio semplice è certamente il più utile”.

Esiste quindi nella Medicina una componente umanistica che ne fa nello stesso tempo un'Arte e una Scienza, come ai tempi di Ippocrate, anche se il significato dei termini non è più quello di una volta. E se si dà uno sguardo all'evoluzione della Medicina e dell'Oncologia nel corso dei secoli (Fig. 7), si potrà constatare come questa concezione sia stata sempre sostanzialmente condivisa dai più illustri medici e ricercatori delle singole epoche.



Fig. 7: “Medicina e Oncologia. Storia illustrata”

## BIBLIOGRAFIA

1. Lopez M. Medicina e Oncologia. Storia illustrata. Il mondo mediterraneo. Roma: Gangemi Editore, 2020.
2. Lopez M. Medicina e Oncologia. Storia illustrata. Il Rinascimento e la nuova scienza. Roma: Gangemi Editore, 2021.
3. Medawar PB. Induction and Intuition in Scientific Thought. New York: Routledge, 1969.
4. Prasad V. Beyond storytelling in Medicine: An encounter-based curriculum. Acad Med 2010; 85: 794-8.
5. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine: A new approach to teaching the practice of Medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
6. Pawloski PA, Brooks GA, Nielsen ME, Olson-Bullis BA. A systematic review of clinical decision support systems for clinical oncology practice. J Natl Compr Cancer Netw 2019; 17: 331-8.
7. Walsh S, de Jong EEC, van Timmeren JE, et al. Decision support systems in oncology. JCO Clin Cancer Inform 2019; 3: 1-9.
8. Patel NM, Michelini VV, Snell JM, et al. Enhancing next-generation sequencing-guided cancer care through cognitive computing. The Oncologist 2018; 23: 179-85.
9. Printz C. Patients with cancer prefer that physician do not use computers in the examination room. Cancer 2018; 124: 882-3.
10. Lopez M. Medicina e Oncologia. Storia illustrata. L'Illuminismo e il XIX secolo. Roma: Gangemi Editore, 2021.
11. Francis G. Medicine: art or science. Lancet 2020; 395: P24-P25.
12. Goldman-Cecil. Medicine. 26th ed. Amsterdam: Elsevier, 2020.
13. Panda SC. Medicine: Science or art? Mens sana Monogr 2006; 4: 127-38.

Prof. Massimo Lopez, Primario Emerito  
Oncologia Medica, Istituto Regina Elena,  
Roma

Per la corrispondenza:  
massimo.lopez2010@gmail.com

---

## La Dermatologia e Venereologia nell'antichità

### L. Valenzano

Secondo la periodizzazione storica, l'antichità è quell'ampio periodo che comprende la preistoria (dalla notte dei tempi fino al 3000 a.C., ovvero alla scoperta della scrittura) e la cosiddetta storia antica (dal 3000 a.C. fino al 476 d.C., ossia alla fine dell'Impero Romano d'Occidente).

Certamente quando sulla Terra il primo uomo ha visto un altro uomo, anzitutto ha visto il suo sembiante, ovvero la sua pelle, dando così avvio da allora a quel processo di osservazione sistematica della pelle che resterà poi come filo conduttore della Dermatologia che, come sappiamo, è rimasta come prevalente espressione della Medicina per molti secoli.

Ben si comprende quindi l'affermazione di Varotti C.: *«la patologia cutanea è quella che per prima si è imposta all'attenzione dell'osservatore, suscitando ora ribrezzo, ora emarginazione, ora pietà, ora paura»* (Presentazione in Pistacchio B., *Breve storia della Dermatologia*, Mediamix Ed., 1997).

Già nella preistoria, una prima forma di Dermatologia (Protodermatologia) è testimoniata da importanti ritrovamenti. Fra questi, forse il più antico e significativo è quello di Ötzi, la cosiddetta mummia di Similaun risalente a 7000 anni orsono che, protetta dalle nevi perenni, è giunta pressoché intatta alla nostra osservazione e che oggi fortunatamente è conservata presso il Museo Archeologico di Bolzano. Infatti sulla pelle di questo nostro antenato sono ben visibili circa sessantuno manufatti sotto forma di linee, croci e punti, possibili esiti di

ferite, incisioni, marcature, scarificazioni, causticazioni o forse, più semplicemente, tatuaggi praticati per sottolineare appartenenza tribale, ritualità religiosa, pratiche decorative, terapeutiche e apotropaiche. Nel loro complesso costituiscono una chiara testimonianza del ruolo della pelle nei rapporti interumani, e quindi anche nella Medicina, fin dai tempi più remoti.

Comunque la gran parte degli studiosi è concorde nel ritenere che la Dermatologia sia nata in Oriente e per merito di una successione di popolazioni: sumeri, babilonesi, assiri, egizi, cinesi, fenici, ebrei, cretesi, micenei, greci, etruschi e romani.

Si pensa che la più antica civiltà del mondo, risalente a 7500 anni a.C., sia quella indiana sorta nella Valle dell'Indo e documentata in particolare dalla scrittura pittorica e dai famosi Veda, testi sacri della religione vedica, che sarà poi Brahmanesimo e Induismo, permeati da una costante aspirazione all'integrità e all'immortalità. Molto significativo è il testo di Suśruta Samhita (V millennio a.C.), chirurgo indiano e primo autore di scritti sistematici di Medicina e Chirurgia, fondativi della Medicina ayurvedica e indicativi di un grande interesse per la salute dell'uomo. L'Ayurveda è la Medicina tradizionale indiana, protetta dal Dio Dhanvantari e che per certi aspetti è ancora praticata. Il termine deriva dalla parola ayur (longevità) e veda (conoscenza rivelata) e quindi, a buon titolo, può essere considerata la scienza della longevità. Principio ispiratore è che il corpo sia pervaso

da tre Dosha (energie vitali) e che la patologia si realizzi in rapporto ad uno squilibrio fra queste energie. La cura delle malattie prevede cinque rimedi fondamentali sotto forma di oli minerali o polveri di erbe, sostanze erboristiche, corretta alimentazione, sane abitudini di vita e adeguati esercizi fisici (Yoga).

Principio fondativo della Medicina cinese (3000-221 a.C.) è che la natura sia energia in trasformazione e il suo simbolo (Tao) rappresenta l'armonia tra Yin (male) e Yang (bene).

La terapia delle patologie prevede l'impiego di erbe, dieta, esercizi fisici e massaggi.

Il filosofo e politico Ko Hung (3500 a.C.) realizza inconsapevolmente il primo tentativo di immunizzazione attiva contro il vaiolo, prelevando polvere di croste secche da un malato per poi insufflarle nelle narici di un soggetto sano, rendendolo così esente dal contagio. In questa pratica è possibile constatare la stupefacente intuizione del processo della vaccinazione, problematica quanto mai attuale nei nostri tempi.

Di questo antico sapere ci resta il *Grande Erbario* (3000 a.C.), testo molto significativo per comprendere e valutare quella che da molti è ritenuta «*la più avanzata e ricca fra tutte le medicine del passato*».

L'Imperatore Shen Nung (2800 a.C.), considerato il padre della Medicina cinese, introduce l'impiego dell'agopuntura, del ferro come antianemico, del solfato di sodio come purgante, dell'oppio come narcotico, del rabarbaro come digestivo e sottolinea l'efficacia di fiori, frutti e piante medicamentose, per le quali ne raccomanda la coltivazione ai suoi sudditi.

Culla della nostra civiltà occidentale è certamente la Mesopotamia (terra tra i due fiumi Tigri e Eufrate), abitata nel tempo da numerose popolazioni che, con diverse modalità, contribuiscono all'evoluzione di

questa grande cultura: sumeri, accadi, babilonesi, assiri, ittiti, hurriti e cassiti. La Medicina viene esercitata da esorcisti, veggenti, guaritori e sapienti, già molto evoluti se consideriamo i raffinati strumenti chirurgici rinvenuti a Ninive e l'impiego di unguenti, impacchi, lavaggi, abluzioni e bagni in fiumi e vasche, per lo più in associazione con riti magici. Nel 1800 a.C. viene costruita la prima vasca al mondo nella città di Mari, di cui ci restano ancora suggestivi reperti archeologici.

Fra tutti i popoli che si sono succeduti nel territorio mesopotamico, ci interessano particolarmente i sumeri, creatori della più antica forma di scrittura pittorica, figurativa e simbolica (3000 a.C.), che ci hanno lasciato circa 30.000 tavolette cuneiformi di cui 800 dedicate alla Medicina. Fra queste, molto significative le 15 prescrizioni mediche rinvenute in una tavoletta a Nippur (2200-2100 a.C.) considerate «*la prima ricetta medica al mondo*». Come pure il codice di Hammurabi (1792-1750 a.C.) che descrive una Chirurgia ed una Medicina alquanto evoluta con riferimento persino a norme deontologiche e alla relativa imputabilità dei medici. Altro testo di grande interesse medico e dermatologico è il *Trattato Accadico di prognosi e diagnosi mediche* (composto da 40 tavolette cuneiformi provenienti da Accad, primo Impero della storia) in cui viene descritta un'ampia pratica empirica applicata con terapie magiche, erbe e altri elementi naturali.

Altrettanto vasta e interessante è la civiltà egizia (3000-300 a.C.) che, in base ad una concezione magica della malattia, propone formule apotropaiche in scrittura geroglifica, pratiche mediche progredite anche dermatologiche, con una particolare cura della cosmesi e delle sue applicazioni.

Gli egizi, venerano il dio della magia Thoth e affermano che la natura sia il medico delle malattie e che esista un'interrelazione fra il mondo esteriore e quello interiore, per cui la malattia si manifesta quando vi è

dissonanza fra queste due realtà. Inoltre il corpo è considerato un'entità somato, emozionale e spirituale che possiede in sé i mezzi per la guarigione.

Imhotep, sommo sacerdote e medico, nel 2700 a.C. descrive un primo tumore della pelle, definendolo: «*grave malattia per cui nessun trattamento è possibile*».

Il papiro di Edwin Smith (1600 a.C.) testimonia un approccio scientifico alla malattia e si concentra particolarmente sulla cura delle ferite e delle ustioni. Propone inoltre l'impiego del frutto Hemaïet, capace di «*togliere le rughe dal capo, rendere più bella la pelle, rimuovendo tutte le macchie, le deformazioni, i segni dell'età e gli indebolimenti della carne*». Il papiro di Ebers (1500 a.C.) costituisce un ulteriore riferimento ai tumori dei tessuti molli, curati con pastiglie di arsenico o unguento egiziano. Il tumore viene definito «*nuova formazione dura come una pietra, che si cura col coltello e poi col fuoco*». Sono anche descritti interventi chirurgici complessi, soprattutto effettuati sulla pelle e anche a fini estetici (prodromi della chirurgia plastica?). Vengono anche illustrate molte dermopatie fra cui le parassitose con relative e primordiali terapie topiche quali grasso di ippopotamo, miele, zolfo, trementina, oppio, loto, mandragola, cannabis e tanti altri rimedi. In particolare viene indicata la scorza di salice per il trattamento delle algie (una forma primitiva forma di aspirina?) e sono sperimentate muffe per il trattamento di piaghe infette (primo accenno all'impiego della penicillina per il trattamento delle infezioni?).

Di questa straordinaria ed evoluta civiltà ci restano eloquenti testimonianze in molte tombe, mummie, pitture e nei più diversi reperti. Fra questi anche un rudimentale preservativo, realizzato con aponeurosi bovina ed appartenuto al Faraone Tutankhamon (identificato tramite DNA).

Anche la cosmesi ha diversi scopi come salute e bellezza esteriore, cura e igiene del

corpo, ma anche religiosi e funerari, non a caso è considerata una modalità di congiunzione con la divinità. Non ci stupisce allora che la regina Cleopatra, emblema dell'indipendenza e del potere della donna, per la cura della sua bellezza sia solita ricorrere a bagni di vapore e a diversi topici fra cui anche i famosi fanghi del Mar Morto, ancora oggi molto apprezzati.

Un dato di particolare interesse dermatologico è l'impiego dell'Amni Majus, pianta ombrellifera che cresce sulle rive del Nilo, per la cura delle macchie leucodermiche (vitiligine) in associazione con l'esposizione solare (antesignano della PUVA terapia?). Oggi sappiamo che l'efficacia di questa pianta è dovuta all'azione fotosensibilizzante e repigmentante delle furocumarine.

Per questa grande e innovativa civiltà, Erodoto di Alicarnasso (484-432 a.C.) considera l'Egitto «*precursore della civiltà greca*» e afferma che «*quando la civiltà egizia era al massimo fulgore, il popolo dell'Ellade viveva nelle caverne cibandosi di radici*».

La civiltà fenicia (2200-333 a.C.) e i suoi protagonisti, i Phoinikes (rossi), semiti nomadi del Mediterraneo orientale (attuale Libano) disseminati nelle città di Tiro, Sidone, Cipro, Cartagine (Punici), Sardegna, Spagna (Cadice), Utica, Palermo, sono apprezzati commercianti, artigiani e marinai, ma soprattutto esperti osservatori delle costellazioni celesti e inventori della scrittura alfabetica.

Un loro merito particolare è anche la produzione della porpora, estratta dai molluschi Murex e molto ricercata per l'allestimento di tinture per tessuti e cosmetici.

La Medicina ebraica (1200-550 a.C.) condivide con quella persiana i concetti di purezza e impurezza associati alla salute e alla malattia. Nella Bibbia, testo sacro ebraico e cristiano (XII sec. a.C.) il termine Zara'at indica impurezza, peccato e colpa, per cui la

collera divina si concretizza nella malattia come punizione. La parola Lepra (squama, prurito etc.) indica invece una patologia cutanea oscura che sarà poi per molti secoli impiegata per definire le più diverse patologie (lebbra, elefantiasi, peste, tubercolosi, sifilide, scabbia, psoriasi etc.), creando così persistenti confusioni fino all'età moderna e contemporanea. Nel Talmud (II-I a.C.) si stabilisce che «*gli esami delle malattie della pelle, eruzioni e lebbra non spettano al medico ma ai sacerdoti*». Nell'Antico Testamento vengono raccomandate regole e comportamenti: l'allontanamento dei lebbrosi perché impuri, la quarantena delle persone infette (Levitico 13: 45-46), accurati lavaggi dopo la manipolazione dei defunti (Numeri 19: 11-19), il sotterramento degli escrementi lontano dagli alimenti (Deuteronomio (23: 12-13), la profilassi e la soppressione delle epidemie, delle malattie veneree e della prostituzione, la cura della pelle, l'utilità dei bagni, la corretta alimentazione (no maiale) e una costante attenzione alla casa, all'abbigliamento, al lavoro (non di sabato), all'esercizio del sesso e all'opportunità della circoncisione.

Perciò, secondo un rigoroso concetto teurgico, il medico cura, Dio guarisce e i medicinali sono un dono divino.

La civiltà etrusca (IX-I sec. a.C.) è cultrice di una Medicina magica, esercitata da aruspici e prevede sacrifici e pratiche estetiche, come si può desumere da brillanti pitture e completi unguentari e balsamari rinvenuti nelle tombe.

La Medicina si realizza con diverse metodologie assai complesse ed avanzate: cura di fonti, fognie e paludi, diffusa frequentazione delle acque termali (calde e sulfuree) per la cura delle malattie della pelle (Saturnia, Viterbo, Chianciano etc.), impiego di erbe, piante, legumi, fiori e frutti medicinali (millefoglie per le ferite e la cosmesi, menta per il prurito, timo, camomilla, aglio, cipolla etc.), medicazioni

topiche con vino, aceto, olio e sostanze naturali, utilizzo di metalli e minerali per la fabbricazione di complessi strumenti chirurgici e protesi e una costante attenzione all'igiene personale, alla cosmesi (lavaggi, depilazioni etc.) e alla ginnastica.

E soprattutto nella grande civiltà greca del «*καλός και αγαθός*» (1300-400 a.C.), a ragione considerata culla di quella europea, si assiste ad una vera magnificazione della Medicina volta in particolare al corpo, quale ideale di bellezza ed armonia. Si realizza una vera Medicina scientifica di cui sono interpreti e testimoni le diverse scuole filosofiche (Crotone, Kos etc.). Queste eccellenti istituzioni operano per lo più in templi edificati presso sorgenti, fonti, terme, ginnasi e sanatori.

La Medicina greca è essenzialmente laica e perciò impone l'emancipazione del medico dal sacerdote e introduce il concetto di ricerca clinica e di diagnosi.

È essenzialmente una Medicina clinica basata sulla Teoria umorale, per la quale il corpo umano è costituito da quattro umori fondamentali che, se bilanciati fra loro producono salute, se invece alterati generano la malattia. La prevalenza di un umore sugli altri determina poi la costituzione, che può essere sanguigna, biliare, flemmatica o atrobiliare.

Molto praticate ed evolute le cure del corpo, della cute e delle ferite e tenuto in gran conto l'esercizio della dieta e della ginnastica.

Tutto questo senza contrastare la tradizionale componente sacrale, personificata in Asclepio (che sarà poi Esculapio a Roma) in quanto figlio del Dio Apollo, fondatore dell'Arte Medica, e di Coronide. Anche Igea, figlia di Asclepio e sorella di Panacea, è venerata come Dea della guarigione ed è considerata anche Dea della salute e della pulizia perché l'igiene, la cura del corpo e della pelle sono fondamentali e perciò molto

raccomandati e sostenuti dalle Istituzioni statali.

Numerosi altri personaggi offrono il loro prezioso contributo all'edificazione dell'Arte Medica.

Per Alcmeone di Crotona (V sec. a.C.) la salute equivale all'equilibrio (isonomia) fra caldo, freddo, secco, amaro e dolce, mentre la malattia è determinata dalla prevalenza di un elemento sull'altro.

Nel suo importante trattato *Natura* accenna anche alle malattie cutanee e alle relative cure, perciò è considerato, a ragione, «*testo fondamentale della medicina classica*».

Il grande Empedocle di Agrigento (490-430 a.C.) espone la sua Teoria della respirazione cutanea, per cui la cute è succedanea dei polmoni e a tal fine ipotizza uno scambio di particelle minutissime (molecole gassose) fra l'esterno e l'interno dell'organismo attraverso i pori cutanei, che perciò debbono essere sempre ben curati ed efficienti.

Questa innovativa teoria è condivisa anche da Filistione di Locri (V sec a.C.) che ribadisce che «*la respirazione avviene anche attraverso i pori cutanei*».

La figura più significativa è certamente il sommo Ippocrate di Coa (460-377 a.C.) detto «*padre della medicina*» perché fondatore della prima forma di scienza medica. Separa ulteriormente la Medicina dalla religione affermando che «*nessuna malattia è divina, la causa è naturale*» e deve essere ricercata con il metodo dell'«*observatio et ratio*».

Codifica la fisiopatologia umorale (Dottrina degli umori) secondo la quale l'Aria (freddo) corrisponde alla bile gialla, la Terra (asciutto) alla bile nera, l'Acqua (umido) al flegma e il Fuoco (caldo) al sangue. L'equilibrio fra questi umori assicura l'eucrasia (salute), ma quando anche uno solo di questi umori è alterato allora si realizza la malattia.

Da ciò l'importanza di una vita sana riconducibile ad una grande attenzione all'ambiente, all'alimentazione, alla ginnastica, alla cura del corpo e della pelle. Quest'organo in particolare dev'essere attenzionato perché ritenuto «*capace di ricevere gli umori alterati*».

Inoltre, per quanto riguarda la terapia, ci ha lasciato una serie di precetti: «*primum non nocere*», «*vis medicatrix naturae*», «*contraria contrariis curantur*» etc.

In sintesi la sua è una Medicina realistica, basata sul sapere, saper essere e saper fare.

Di questo straordinario personaggio ci restano anche numerosi testi, veri pilastri della storia della Medicina. Si tratta del *Corpus Hippocraticus* (70 libri), una summa di teorie e pratiche mediche, il *Libro delle arie, acque e luoghi*, eccellente analisi della natura e il *Libro degli aforismi*, una vera raccolta di pillole di esperienza e saggezza.

Per le sue enormi conquiste, questa dirompente figura segna un solco profondo rispetto alle culture precedenti e contemporanee, indirizzando da quel momento tutte le future civiltà, a partire dalla nostra, a trovare il loro archetipo nel ricco patrimonio scientifico e artistico della Grecia, particolarmente volto al sapere, all'arte e alla cura della salute e dell'estetica del corpo.

Si giunge così alla Magna Graecia (Μεγάλη Ἑλλάς) di cui, secondo Strabone, Cuma è la prima colonia greca in Italia (760 a.C.). Già Ovidio nei Fasti (IV a. C.) afferma che «*Itala nam tellus Graecia major erat*» e nel II sec. a. C. Polibio (11-39,7) parla di un «*Continuum Graecia - Magna Graecia*».

La Medicina della Magna Graecia separa pratiche e teorie mediche dalle concezioni empirico-divine e i romani, oltre alle medicine autoctone, aprono le porte alla Medicina greca («*Graecia capta capit Romam*»), mantenendo come base la quella etrusca.

La definitiva affermazione della Medicina razionale è patrimonio di importanti Scuole mediche quali la Scuola di Crotone del VI sec. a.C. (primo insegnamento di Medicina al mondo), la Scuola Medica Ionica del VI-V sec. a.C. (Alcmeone), la Scuola di Agrigento (Empedocle) e altre ancora.

Pitagora (580-495 a.C.), filosofo, scienziato, taumaturgo, profeta, guaritore e mago, nel 530 a.C. fonda a Crotone la Scuola Pitagorica, nella quale si realizza la concezione biologica e la Dottrina dell'armonia. Pitagora è anche considerato iniziatore del vegetarianismo, forse perché favico e per la sua convinzione che *«negli animali vi è un'anima non diversa da quella degli esseri umani»* (metempsicosi?).

Il grande filosofo Aristotele (384-322 a.C.) fonda nel 336 a.C. la Scuola di Atene e per primo descrive i pidocchi, ma purtroppo sostiene che questi parassiti compaiano per generazione spontanea, un principio erroneo che durerà nei secoli, condizionando negativamente la ricerca scientifica.

Nella civiltà romana (750 a.C - 476 d.C.) la Medicina primitiva è quella degli altri popoli latini autoctoni, in particolare degli etruschi e dei fenici che poi, fondendosi con quella greca (ellenismo), darà vita alla grande e complessa Medicina greco-romana.

Pur venerando Scabies, Dea preposta alle malattie della pelle, si realizza una vera Medicina scientifica e pratica.

La salute diventa un grande problema pubblico, perciò viene eretto il primo ospedale sull'Isola Tiberina (Insula Esculapii) e il sovrastante tempio di Esculapio è adibito a *«ospitale»* (stanze per l'ospite) o nosocomio per il ricovero e l'assistenza del malato spesso sottoposto all'incubatio, ossia la guarigione nel sonno (oniromanzia di Freud, psicoterapia?).

Si costruiscono specifiche strutture: la Taberna è lo studio medico (ambulatorio?) e

l'Herbarium è il luogo dove si preparano le medicine con le erbe raccolte dai rizotomi (farmacia?).

Da distinguere però la Valetudo (individuale) dalla Salus (pubblica): infatti la Medicina domestica, è esercitata dal pater familias, dagli schiavi e nelle tabernae medicae, mentre quella statale è gestita dal governo e da autorevoli personaggi anche non medici.

Fra questi in primis Giulio Cesare (100-44 a.C.), che nel 46 a.C. concede la cittadinanza romana ai medici stranieri, costruisce i Valetudinaria, ospedali per i militari reduci, e istituisce il medico Vulnerarius, preposto alla cura delle ferite e quindi della pelle dei soldati (forma embrionale della figura del Dermatologo?).

Il massimo trionfo della Medicina a Roma avviene nell'età imperiale, personificata dalla Dea Salus Augusta, riprodotta anche nella facciata del sestertio dell'epoca.

L'Imperatore Augusto (63 a.C.-14 d.C.), convinto che *«Salus populi suprema lex est»*, nel 14 d.C. fonda le Scuole mediche e regola il meretricio, per cui i lupanari debbono essere ubicati *«extramoenia»* e operanti solo di sera e le numerose prostitute (circa 32.000) debbono cambiare nome per rispetto dell'istituzione familiare (antesignano della Venereologia?).

Diversi sono gli obiettivi e i campi operativi della Medicina romana: prioritariamente la cura delle acque, per cui si edificano l'Acquedotto di Appio Claudio e la Cloaca Maxima di Tarquinio Prisco sotto il controllo del Curator aquarum e del Comes cloacarum. All'epoca il patrimonio idrico della città ammonta a 14 acquedotti sotterranei o su arcate per un'estensione di circa 600 km e con una portata di oltre 1,5 milioni di metri cubi di acqua al giorno.

Molto curate e praticate sono l'educazione fisica (specie ginnasii, palestre, terme), l'igiene alimentare (gli Edili

controllano provenienza, distribuzione, qualità e quantità dei cibi etc.), l'igiene sanitaria (tassa sul celibato, decoro e regolamentazione della prostituzione etc.) e quella mortuaria (sepoltura fuori città o cremazione).

A questa innovativa forma di Arte Medica concorrono importanti personaggi.

Asclepiade di Prusa (129-40 a.C.) elabora la sua Teoria atomistica, secondo la quale l'Universo è costituito da atomi in combinazione e in continuo movimento negli spazi o pori. Considera perciò le lesioni cutanee strettamente localizzate e regolate dalle ristrettezze o dalle dilatazioni dei pori, che possono essere *Strictus* (eritemi, tumefazioni, infiltrazioni...), *Laxus* (lesioni pallide, bollose, secernenti...) e *Mixtus* (ulcere secernenti, bordi duri...). A tal fine raccomanda massaggi con sostanze calde dilatanti o fredde restringenti ed un corretto stile di vita (dieta, ginnastica etc.).

Marco Terenzio Varrone (117-26 a.C.) nel *De re rustica libri III* parla di «*malattie cutanee da punture di insetti in zone paludose*» (anteprima della malaria?).

Marco Tullio Cicerone (106-43 a.C.) considera la cute come specchio dell'anima, affermando che: «*nihil sine cute, intus et in cute, intus ut in cute*» (premessa della psicosomatica?).

Il sesso è praticato in maniera libera e poco controllata: la prostituzione femminile e maschile e l'omosessualità (più l'attiva che la passiva) sono considerate «*regalo degli Dei*» e quindi da vivere senza limiti e inibizioni. La Dea Venere Ericina protegge le prostitute e Priapo la fertilità.

Anche molti letterati e poeti si sono occupati di varie problematiche sanitarie e fra loro spicca Ovidio (43 a.C. - 18 d.C.) che condensa il suo sapere in diversi capolavori. Tratta la cute e le sue alterazioni in molte opere: *Ars amatoria*, *Medicamina faciei*

*feminae*, *Remedia amoris* e *Metamorfosi* in 15 libri.

Differenzia la cosmesi fra *ornatio* (acconciatura) e *fucatio* (correzione dei difetti) e illustra diverse modalità di amoreggiamento e accoppiamento sessuale. Parla persino di fimosi che può essere ridotta manualmente o incisa, come ancora oggi si pratica.

Aulo Cornelio Celso (26 a.C. - 50 d. C.), perfezionando il metodo sperimentale a base di osservazione, esperienza e ragionamento, descrive i primi sintomi della flogosi: *Calor*, *Rubor*, *Tumor et Dolor*. Nel *De Re Medica Libri Octo*, enumera e dà il nome a moltissime malattie cutanee e veneree, da lui definite «*malattie delle parti oscene*», per le quali spesso il pudore impedisce di rivolgersi al medico. Descrive anche molte alterazioni cutanee e genitali come «*manifestazioni esterne di lesioni profonde di cui sono sfogo*».

Plinio il Vecchio (23 - 79 d.C.), nei 37 libri del *Naturalis historia*, per primo illustra molti fenomeni naturali e le relative implicazioni mediche, e per questo grande merito è considerato «*vero precursore delle scienze biologiche*». Si occupa anche di malattie da importazione quali mentagra, carbonchio e lebbra, particolarmente temute e devastanti in quell'epoca.

Denomina Pianta vulneraria la *Consolida Maggiore* perché guarisce le ferite in quanto contiene allantoina e indica particolari rimedi per cosmesi, zoster, ftiriasi, prurito etc.

Areteo di Cappadocia (81 - 138 d.C.) nel *De acutorum* descrive due forme di cancro: «*fermo al tatto e ulcerato*». Inventa il termine Diabete e ne descrive le dermatosi squamose spesso associate alle malattie viscerali (dermatite seborroica, psoriasi etc.), ricollegandole ad alterazioni dietetiche e metaboliche. In pratica sembra già intuire il rapporto tra psoriasi e sindrome metabolica, problema ancora molto attuale e discusso.

Galeno da Pergamo (131 - 201 d. C.), appellato «*padre dei Galenici*» e autore della *Functio laesa*, considera la «*pelle, involucro di scorie e escrementi morbosi*». In 400 libri descrive molte dermopatie anche veneree fra cui gonorrea, ulcere genitali e tumefazioni ghiandolari. Parla poi di tumori cutanei «*malattia generale, con manifestazioni solo locali!*», che determina una condizione per cui «*i malati muoiono presto se curati, vivono più a lungo se abbandonati al loro destino*», dando origine così a quel fenomeno che sarà poi tramandato come «*ipsedixismo galenico*».

Una peculiare caratteristica della Medicina romana è poi la grande diffusione del termalismo (più di 800 stazioni termali), volta a eliminare attraverso la pelle i nefasti umori delle malattie e ripristinare prestanza, efficienza, estetica e salute. Plinio racconta che i legionari al ritorno dalla guerra vengono obbligatoriamente inviati alle terme sulfuree per almeno quindici giorni (ferie termali ante litteram?). L'architetto Vitruvio progetta le grandi terme calcolandone l'esposizione al sole e ai venti al fine di aumentare i benefici cutanei.

Il termalismo, oltre che un fenomeno di igiene, cura del corpo ed estetica, rappresenta anche un'importante occasione personale, sociale, commerciale ma purtroppo anche di corruzione morale, decadenza dei costumi e dei poteri.

Questo fenomeno probabilmente concorre, insieme all'anarchia, alla corruzione e alla decadenza morale e politica, alla successiva caduta dell'Impero romano (476 d.C.). Ma ancor più determinanti sono le molte e ricorrenti pestilenze (5-30 milioni di

morti), le invasioni barbariche ripetute e sempre più aggressive (Unni, Goti, Vandali, Visigoti, Franchi, Sassoni...) e la diffusione del Cristianesimo. E proprio il culto di Cristo, medico dell'anima e del corpo, genera una nuova Medicina popolare devota a Santi guaritori e monaci infermieri.

Tutto ciò contribuisce alla decadenza della Medicina di Esculapio. Con l'Editto di Costantino (313 d.C.), sotto l'egida «*in hoc signo vinces*», il culto di Esculapio viene sostituito da quello di Cristo, il corpo viene rifiutato, come pure i suoi piaceri e la pratica della cosmesi. D'altra parte il malato non è più emarginato perché immondo e punito da Dio, ma diventa fratello da assistere con cure e ricoveri. Scompare così la figura del medico laico-pagano.

Siamo agli albori di quella Medicina monastica e conventuale che, in un diverso scenario storico, con la riscoperta di antichi testi e passati saperi, la coltivazione e l'uso di erbe medicinali, l'imposizione delle mani, le unzioni con olio santo e tante altre nuove pratiche devozionali, apre la successiva fase. Inizia da allora la lunga, complessa e travagliata Dermatologia-Medicina medioevale.

Prof. Luigi Valenzano, già Primario Dermatologo Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma

Per la corrispondenza:  
valenzano\_luigi@yahoo.it

---

## Le grandi epidemie: tra pelle e storia dell'arte

**M. Papi, E. Fiscarelli**

La drammatica pandemia che stiamo vivendo ci fa riconsiderare la nostra condizione di individui fragili, spesso insidiati da virus e batteri, come ci ricorda la storia anche recente dei nostri nonni (es: influenza Spagnola di inizio '900).

Tuttavia, le epidemie hanno sempre rappresentato una spada di Damocle che ha fatto selezione degli esseri umani e indotto, spesso, cambiamenti e adattamenti forzati. Anche noi, forse, vi saremo chiamati. *Virus* in latino significa succo, umore. Poteva essere vitale, ma spesso era mortiferum, cioè veleno.

La cute è stata per molte epidemie (vaiolo, peste, sifilide, lebbra, AIDS....) la vetrina della malattia. Le immagini pittoriche hanno descritto le lesioni cutanee per informare i contemporanei, così come oggi fanno le immagini dei nostri strumenti tecnologici di comunicazione.

Perciò, rivedere insieme le esperienze del passato, centrando l'attenzione su pelle e immagini dell'arte, può suggerirci riflessioni e vie d'uscita dall'attuale dramma, così come è accaduto ai nostri antenati.

Con la convinzione che, anche questa volta riusciremo a sconfiggere il virus, magari con i necessari cambiamenti richiesti per adattarci.

La maggior parte delle **pandemie** ha origine animale. Sono **zoonosi** che derivano dalla convivenza tra persone e animali da allevamento, favorite dall'affollamento urbano, dall'elevata densità abitativa e dalla

promiscuità comportamentale. Le pandemie che hanno colpito gli esseri umani nel corso dei secoli, hanno talvolta trasformato le società in cui sono comparse e cambiato o influenzato in modo decisivo il corso della storia<sup>1, 2</sup>. Quelle più note sono le epidemie comparse in Europa durante il periodo medievale. Infatti, le città del medioevo europeo, sporche e sovrappopolate, diventarono serbatoi periodici di focolai epidemici di variabile gravità. Le epidemie di peste per esempio, erano frequenti seppure con diffusione variabile, al punto di essere riportate in una singola città ogni 10-15 anni. La parola peste (**pestis** in latino), non indicava la malattia che noi oggi conosciamo bene, ma una condizione contagiosa rappresentata da una malattia mortale. Quindi *pestis* indicava il **contagio** e il rischio di morte per un'intera comunità (Fig. 1). Erano le vie del commercio i principali percorsi attraverso i quali si diffondevano le epidemie. Viaggiatori e commercianti avevano il ruolo di preziosi informatori per le città dell'epoca medievale. I medici e i funzionari, avevano il ruolo a turno, di inviati speciali in città vicine o zone sospette, per avere informazioni attendibili su malattie contagiose in atto.

Le grandi infezioni epidemiche della storia hanno avuto molto a che fare con la pelle. Infatti, le manifestazioni cutanee erano fondamentali per scoprire le malattie contagiose, per la loro individuazione precoce e perché le persone sane potessero evitarle. Venivano dipinte e rappresentate graficamente perché le persone le riconoscessero precocemente.



**Fig. 1:** P. Bruegel il vecchio, *Il trionfo della morte*, 1562.

Il termine di origine biblica **piaga** indica le principali epidemie e enfatizza il **segno cutaneo** sottoforma di ferita persistente causata dalla malattia. Tra le più importanti patologie epidemiche che si sono espresse con lesioni cutanee e che sono state rappresentate nella storia dell'arte troviamo: **vaiolo, peste, lebbra, sifilide e tubercolosi** (Fig. 2).



**Fig. 2:** Il Granduca Ferdinando II ritratto dal pittore Joost Susterman (1598 - 1681) dopo nove giorni da quando aveva contratto il vaiolo.

La grande “epidemia” dell'epoca medievale è stata la peste. Ma episodi epidemici di peste sono noti nella storia, basti pensare alla peste di Atene (429 a.C.) nel corso della quale morì Pericle e alla peste di Giustiniano (541 d. C.), pandemia che uccise milioni di persone e che ridusse quasi a metà la popolazione di Costantinopoli (da 800mila a 450mila). La peste era la “morte nera”, trasmessa dai ratti attraverso le pulci che li parassitano e che trasportano sulla cute dell'uomo le **Yersinie**. Tali germi furono identificati come responsabili della malattia soltanto alla fine del 1800. Nella sua forma più nota e drammatica, la **peste bubbonica**, responsabile di lesioni cutanee purulente e maleodoranti, è stata descritta magistralmente da Jacopo Tintoretto in occasione della peste veneziana del 1549 (Fig. 3). Come noto, è **San Rocco** il protettore/guaritore dalla malattia, rappresentato anche nel bel ritratto di Parmigianino, con il fido amico cane che gli portava giornalmente un pezzo di pane per sopravvivere e contribuiva a far guarire le ferite cutanee tramite la saliva, leccandogliele (Fig. 4). La peste uccide centinaia di milioni di persone e si diffonde anche attraverso le navi e i ratti in esse contenute.



Fig. 3: J. Tintoretto, *San Rocco risana gli appestati a Venezia*, 1549.



Fig. 4: Parmigianino, *San Rocco e un donatore*, 1527.

Numerose rappresentazioni dell'arte la descrivono in maniera dettagliata, con l'intento di far conoscere alla gente la drammaticità della malattia, il rischio mortale per ciascun individuo ricco o povero che sia, e il dramma che si realizza nelle città. Con le epidemie medievali di peste, vengono messi in

atto i sistemi di prevenzione che anche noi moderni utilizziamo. Si realizza in maniera concreta e sistematica, la **messa al bando delle città** cioè la chiusura totale in entrata e in uscita della città interessata. Viene istituita la **quarantena per le navi** all'inizio del '300: 30 giorni a Dubrovnik per le navi messe alla fonda per il rischio peste, che diventano 40 all'inizio del '400 a Venezia. L'isolamento dei malati, avviene se possibile in luoghi completamente separati, come le isole lagunari a Venezia: nasce il termine di **lazzaretto** dall'isola di Santa Maria di Nazareth dove fu creato il primo. Il termine è stato poi storpiato e semplificato in lazzaretto. A Roma si utilizza l'isola Tiberina.

La lebbra è malattia presente in maniera endemica da migliaia di anni. Gli episodi epidemici sono stati meno frequenti e drammatici. È stata, tuttavia, una delle patologie più diffuse e severe nel corso dei secoli e anche tra le più temute. Le manifestazioni cutanee sono frequenti e ben conosciute: chiazze ipocromiche, orticarioidi, noduli rosso-giallastri, segni di neuropatia periferica quali perdita della sensibilità e forme focali di paralisi che danno luogo a deformazioni e frequenti mutilazioni. Nel corso dell'XI secolo vengono realizzati luoghi e edifici dove raccogliere i lebbrosi, quasi sempre fuori delle mura delle città, con

lo scopo di separare i malati dai sani. Tutte le città importanti possiedono un **lebbrosario**. Una veste speciale identificava il lebbroso e spesso una campanella che portava costantemente con sé permetteva di avvisarne l'avvicinamento. La contagiosità della lebbra in caso di contatto diretto con lesioni cutanee non ulcerate, è meno elevata di quanto si pensi. Il materiale emesso attraverso i secreti nasali risulta più altamente contagioso. I codici miniati e numerose opere d'arte segnalano le lesioni cutanee della lebbra e indicano il rischio esteso sia ai re, come Baldovino IV di Gerusalemme (Fig. 5), che ai sudditi.



**Fig. 5:** Baldovino IV e la scoperta della lebbra. Re di Gerusalemme a 13 anni nel 1174. Miniatura su manoscritto medievale.

Grande epidemia a partire dalla fine del secolo XVII è stata la sifilide. È verosimile l'origine legata al viaggio di Colombo e la sua diffusione è riportata inizialmente in Spagna e in maniera progressiva nel corso di pochi anni, in Europa e nel mondo. Il carattere drammatico di pandemia, fa sì che venga rappresentata in molte opere, alcune delle quali di grandi maestri quali Albrecht Dürer e Hans Holbein il giovane (Figg. 6, 7). La sifilide miete vittime per secoli in grandissimo numero fino alla scoperta degli antibiotici e, in particolare, della penicillina. Momenti di gravi epidemie sono stati legati soprattutto ai viaggi e alla scoperta di terre e popolazioni non conosciute, dove soprattutto gli Europei hanno introdotto inizialmente la malattia. La sifilide nota anche come **grande vaiolo** e più

tardi come **lebbra venerea**, non era nota se non in maniera molto approssimativa, per ciò che riguarda le modalità di contagio, che a noi oggi sembrano scontate.

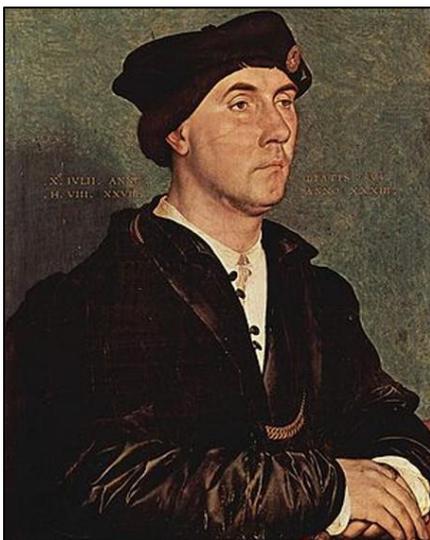


**Fig. 6:** A. Durer, *La sifilide*, 1510.



**Fig. 7:** Hans Holbein il Giovane, Ulrich von Hutten affetto da sifilide, 1523.

Minore carattere epidemico, tra queste gravi patologie, ha forse avuto la tubercolosi<sup>3</sup>. Il numero dei morti dovuti alla malattia è stato però altissimo, fino agli anni '50 quando l'uso di rifampicina e isoniazide, ha ridotto drasticamente il contagio in Europa. È tuttavia malattia ancora viva e presente in Asia e in Africa. Negli ultimi anni, è stata segnalata in aumento nei paesi industrializzati in seguito alle migrazioni e all'uso di farmaci immunosoppressori che ne hanno facilitato la riattivazione. L'opera di Hans Holbein il giovane, il ritratto di sir Richard Southwell, descrive una tipica localizzazione cutanea della TBC definita anche **scrofuloderma** (Fig. 8). La tubercolosi è stata grande calamità sanitaria delle città industrializzate europee dove la miseria, la fame e la vita promiscua ne hanno favorito la diffusione; soprattutto all'inizio del XVIII secolo, quando in seguito alla rivoluzione industriale grandi quantità di contadini sono andati a vivere nelle città, spesso in condizioni di estrema povertà.



**Fig. 8:** Hans Holbein il Giovane, *Ritratto di Sir Richard Southwell*, 1535.

Una nota finale su una patologia che ha avuto carattere epidemico tragico in Europa e nel mondo.

L'influenza spagnola dell'inizio del XX secolo è stata forse la più grave pandemia della storia. Il ricordo è spesso legato ai racconti dei nostri nonni che avevano perduto i loro congiunti in quella pandemia. Ne è stato affetto circa un quinto della popolazione mondiale e ha causato tra i 20 e 50 milioni di vittime. La malattia, di origine virale e a probabile trasmissione aviaria, è stata favorita da particolari condizioni quali: I guerra mondiale, fame e grande miseria. Ha colpito di più i giovani rispetto agli anziani e con i giovani è stata più aggressiva. È stata definita spagnola perché ne parlavano i giornali spagnoli, non sottoposti a censura di guerra in quanto la Spagna non partecipava al conflitto. Nasce proprio in quegli anni, tra il 1915 e 1920, l'uso della **mascherina** per ridurre il rischio di contagio attraverso le particelle di Flügge<sup>4</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Colnat A. Les epidemies e l'Histoire. Paris: Hippocrate, 1937.
2. Dubos RJ. The evolution of infectious diseases in the course of history. Can Med Assoc J 1958; 79: 445-51.
3. Davies JW. Epidemics of tuberculosis in Canada in the sixties. Can Med Assoc J 1967; 96: 1156-60.
4. Gallavotti B. Le grandi epidemie. Roma: Donzelli, 2019.

Prof. Massimo Papi, Responsabile ADO  
Gruppo di studio Ulcere e Dermatologia vascolare, Ideatore di Dermart

Dott.ssa Ersilia Fiscarelli, U.O. Fibrosi cistica,  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:  
ma.papi57@gmail.com

---

## Pandemia COVID-19: facciamo il punto su...

Moderatore: Laura Gasbarrone

### Dinamiche e numeri della pandemia e della campagna vaccinale

#### ***N. Cartabellotta***

Il monitoraggio indipendente della Fondazione GIMBE rileva nella settimana 2-8 giugno 2021, rispetto alla precedente, una diminuzione di nuovi casi (15.288 vs 22.412) e decessi (469 vs 720). In calo anche i casi attualmente positivi (181.726 vs 225.751), le persone in isolamento domiciliare (176.353 vs 218.570), i ricoveri con sintomi (4.685 vs 6.192) e le terapie intensive (688 vs 989). In dettaglio, rispetto alla settimana precedente, si registrano le seguenti variazioni:

- Decessi: 469 (-34,9%)
- Terapia intensiva: -301 (-30,4%)
- Ricoverati con sintomi: -1.507 (-24,3%)
- Isolamento domiciliare: -42.217 (-19,3%)
- Nuovi casi: 15.288 (-31,8%)
- Casi attualmente positivi: -44.025 (-19,5%)

Da 12 settimane consecutive il trend dei nuovi casi si conferma in discesa, sia per la ridotta circolazione del virus – come dimostra la riduzione del rapporto positivi/casi testati – sia per la costante diminuzione dell'attività di testing che da un lato sottostima il numero dei nuovi casi e dall'altro ribadisce la rinuncia al tracciamento dei contatti, proprio ora che la ridotta incidenza dei casi ne permetterebbe la ripresa. Nelle ultime 4 settimane, infatti, il numero di persone testate settimanalmente si è ridotto del 28,3%, scendendo da 2.614.808 a 1.875.575. In questo periodo, a fronte di una media nazionale di 150 persone testate/die per 100.000 abitanti si rilevano notevoli e ingiustificate differenze regionali: da 239

persone testate/die per 100.000 abitanti del Lazio a 64 persone testate/die per 100.000 abitanti della Puglia. In tutte le Regioni italiane, comunque, si conferma il calo dei nuovi casi settimanali. Inoltre, da 8 settimane consecutive sono in costante calo anche i decessi, che nell'ultima settimana si attestano in media a 67 al giorno.

Oltre alla riduzione dei nuovi casi, continua anche il progressivo svuotamento degli ospedali. L'occupazione dei posti letto COVID a livello nazionale si attesta all'8% sia in area medica che in terapia intensiva, con tutte le Regioni che rimangono sotto le soglie di allerta. In dettaglio, dal picco del 6 aprile i posti letto occupati in area medica sono scesi da 29.337 a 4.685 (-84%) e quelli in terapia intensiva da 3.743 a 688 (-81,6%). Meno ripida invece la discesa della curva relativa alle persone in isolamento domiciliare, che dal picco del 28 marzo si sono ridotte da 540.855 a 176.353 (-67,4%): tale percentuale potrebbe tuttavia essere parzialmente sottostimata dal dato anomalo registrato in Campania, che conta 62.367 casi attualmente positivi (circa un terzo di quelli dell'intero territorio nazionale), possibile conseguenza di ritardi di notifica sulle guarigioni. Anche gli ingressi giornalieri in terapia intensiva scendono da 10 settimane consecutive con una media mobile a 7 giorni di 23 ingressi/die.

Per quanto riguarda la campagna vaccinale, si può articolare il discorso essenzialmente su 3 capitoli: forniture,

somministrazioni e copertura delle categorie prioritarie.

### Forniture

Al 9 giugno (aggiornamento ore 6.12) risultano consegnate 42.383.709 dosi, pari al 55,6% di quelle previste per il 1° semestre 2021. In dettaglio:

e la Sicilia restano ancora sotto il 75%. In dettaglio:

- **Over 80:** degli oltre 4,4 milioni, 3.779.836 (84,4%) hanno completato il ciclo vaccinale e 370.064 (8,3%) hanno ricevuto solo la prima dose.

Dosi di vaccini 1° semestre 2021			
Vaccino	Dosi previste	Dosi consegnate (% su dosi previste)	Dosi somministrate (% su dosi consegnate)
Pfizer/BioNTech	41.463.630	27.733.972 (66,9%)	27.025.979 (97,4%)
Moderna	5.980.000	4.096.657 (68,5%)	3.636.619 (88,8%)
AstraZeneca	14.158.500	8.993.380 (63,5%)	7.633.820 (84,9%)
Johnson & Johnson	7.307.292	1.559.700 (21,3%)	1.015.835 (65,1%)
CureVac	7.314.904	(0,0%)	(0,0%)
<b>TOTALE</b>	<b>76.224.326</b>	<b>42.383.709 (55,6%)</b>	<b>39.312.253 (92,8%)</b>

Elaborazione GIMBE su dati Ministero Salute, Commissario Straordinario COVID-19  
 Aggiornamento: 9 giugno 2021 ore 06:12



In altre parole, nonostante il boom di consegne nell'ultima settimana (5,69 milioni di dosi), stando alle forniture stimate del Piano vaccinale dovrebbero essere ancora consegnate entro fine giugno 33,8 milioni di dosi, ma nella più ottimistica delle previsioni saranno circa la metà.

### Somministrazioni

Al 9 giugno (aggiornamento ore 6.12), il 45,5% della popolazione ha ricevuto almeno una dose di vaccino (n. 26.989.197) e il 22,5% ha completato il ciclo vaccinale (n. 13.338.891). Il netto incremento di consegne nell'ultima settimana ha permesso di sfiorare 3,66 milioni di somministrazioni, con una media mobile a 7 giorni di 547 mila inoculazioni/die.

### Vaccini: copertura delle categorie prioritarie

L'83,7% degli over 60 ha ricevuto almeno la prima dose di vaccino, con alcune differenze regionali: se Puglia, Umbria, Lombardia, Lazio, Veneto, Emilia-Romagna, Molise e Toscana superano l'85%, la Calabria

- **Fascia 70-79 anni:** degli oltre 5,9 milioni, 2.303.669 (38,6%) hanno completato il ciclo vaccinale e 2.782.487 (46,6%) hanno ricevuto solo la prima dose.
- **Fascia 60-69 anni:** degli oltre 7,3 milioni, 2.371.783 (31,9%) hanno completato il ciclo vaccinale e 3.363.784 (45,2%) hanno ricevuto solo la prima dose.

Con l'apertura della campagna vaccinale a tutte le fasce d'età, era atteso il netto incremento dei trend di vaccinazione nelle persone di età inferiore a 60 anni. Tuttavia, con oltre 2,9 milioni di over 60 ad elevato rischio di ospedalizzazione e decesso che non hanno ancora ricevuto nemmeno la prima dose di vaccino, diventa sempre più urgente integrare il sistema di prenotazione volontaria con strategie di persuasione individuale, personalizzate e capillari sul territorio. Ad oggi risultano infatti ancora totalmente scoperti il 7,4% degli over 80 (n. 330.526), il 14,7% della fascia 70-79 (n. 879.088) e il 22,9% per quella 60-69 anni (n. 1.705.641).

Riguardo, invece, alle recenti polemiche sugli open day per i giovani e i rari effetti avversi associati al vaccino AstraZeneca, bisogna ribadire che in un'ottica di salute pubblica e di strategie vaccinali il profilo beneficio-rischio del vaccino si modifica in relazione alla circolazione del virus. Infatti, come si evince dal documento pubblicato lo scorso 23 aprile dall'European Medicines Agency, il rischio di sviluppare trombosi associata a piastrinopenia aumenta al diminuire dell'età: 0,5 casi su 100.000 negli over 70, 1 caso su 100.000 nella fascia 50-69 anni circa 2 casi su 100.000 negli under 50 anni. In Italia, come documenta l'ultimo rapporto AIFA sulla farmacovigilanza l'incidenza sembra ancora più bassa: infatti, su 3.977.851 somministrazioni di AstraZeneca (dati aggiornati al 26 aprile 2021) sono stati riportati 34 casi di trombosi venose in sede atipica. Tuttavia nei soggetti più giovani, già a minor rischio di COVID-19 severa, in condizioni di bassa circolazione virale l'incidenza di effetti avversi, seppur molto bassa, supera i potenziali benefici del vaccino nel prevenire ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o decesso. In altre parole, nel quadro epidemiologico italiano delle ultime tre settimane, nelle persone di età inferiore a 50 anni i rischi dei vaccini a vettore virale superano i benefici. Ed è anacronistico che, a fronte delle indicazioni del Ministero della Salute che già dallo scorso 7 aprile raccomandava AstraZeneca "preferenzialmente" per gli over 60, nelle ultime 3 settimane, su un totale di 1.431.813

dosi di vaccini a vettore adenovirale somministrate, il 33,1% (473.578 dosi) siano state somministrate a persone under 50 e l'11% (158.156 dosi) nella fascia 18-29.

In conclusione, se da un lato non bisogna rallentare il ritmo della campagna vaccinale, dall'altro è indispensabile massimizzarne i benefici e minimizzarne i rischi, evitando al contempo di compromettere definitivamente la fiducia per i vaccini a vettore virale (AstraZeneca e Johnson&Johnson). Di conseguenza, in questa fase di bassa circolazione virale i vaccini a mRNA dovrebbero essere riservati alle fasce più giovani della popolazione, destinando agli over 50 quelli a vettore adenovirale che mantengono un ottimo profilo rischio-beneficio anche con bassa incidenza dei casi. Da valutare la possibilità di controindicarne l'uso nelle persone più giovani, in particolare negli under 30. Indispensabile, in ogni caso, migliorare l'informazione sul profilo rischi/benefici con un consenso informato più dettagliato per gli under 50 che volessero comunque immunizzarsi con vaccino a vettore virale, i cui eventi avversi restano comunque molto rari.

Dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE, Bologna

Per la corrispondenza:  
nino.cartabellotta@gimbe.org

# SARS-CoV-2: evoluzione della diagnosi di laboratorio

**M. R. Capobianchi, G. Sberna**

## **Introduzione**

A partire da gennaio 2020, quando per la prima volta è stata segnalata l'identificazione del nuovo coronavirus che avrebbe determinato una pandemia di dimensioni inimmaginabili, l'armamentario diagnostico si è rapidamente evoluto, creando test sempre più perfezionati e rispondenti alle mutevoli esigenze epidemiologiche, scientifiche, assistenziali e di salute pubblica.

Esistono diverse tipologie di test che si basano sul riconoscimento sia del virus che della risposta immunitaria<sup>1</sup>. È importante sottolineare che i due parametri non sono equivalenti e si applicano in momenti diversi: il virus, con i suoi antigeni e il suo acido nucleico è riscontrabile nelle prime fasi dell'infezione; gli anticorpi, invece, misurano la risposta dell'organismo, quindi rappresentano una testimonianza "ritardata" dell'incontro con il virus o con i suoi componenti.

## **Test molecolari**

La diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla ricerca diretta del virus nelle vie aeree, effettuata principalmente con un test molecolare che rivela la presenza del genoma del virus nel tampone nasofaringeo (TNF) o, nelle forme più gravi, nelle secrezioni profonde, che possono essere accompagnate da una negatività nel tratto superiore. Questa modalità operativa è considerata il *gold standard* nella strategia diagnostica.

Oggi, oltre al TNF ed ai campioni provenienti dalle vie aeree profonde, l'attenzione si sta rivolgendo a un campione alternativo, la saliva. Tale matrice biologica è più facile da prelevare, ma presenta alcune complicazioni poiché è più variabile, più densa e risente delle modalità di prelievo<sup>2,3</sup>.

Altro importante aspetto da considerare, riguardo i saggi molecolari, è che tutti i test si basano su disegni con target che possono essere diversi, comprendendo geni non strutturali, in particolare il gene dell'enzima replicativo, oppure geni strutturali, quali il gene della proteina spike (S). Questo è di fondamentale importanza se consideriamo che poter scegliere più target con cui rilevare la presenza virale può aiutarci nell'identificazione anche le varianti virali che presentano mutazioni in vari punti del genoma.

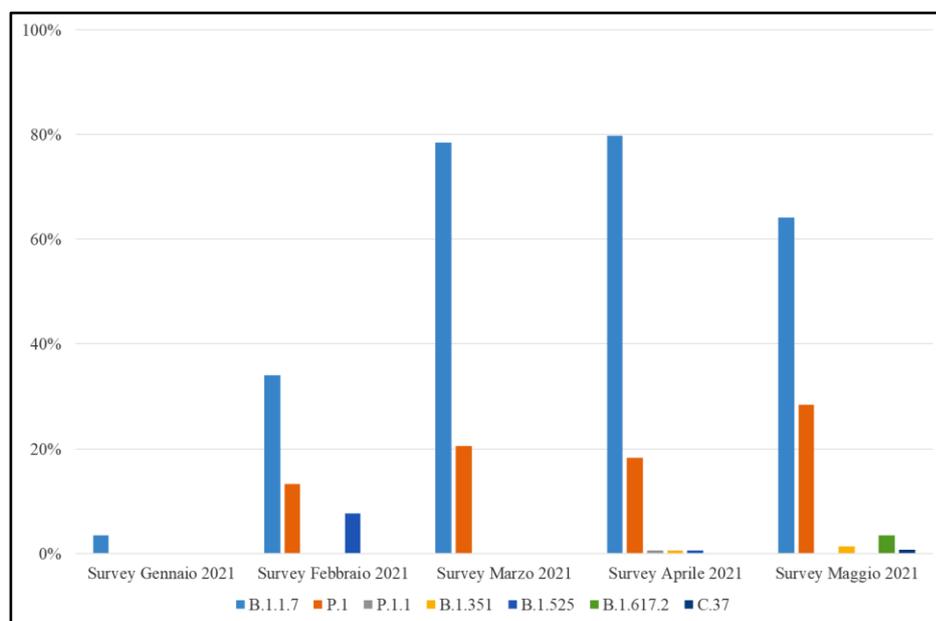
## **Il "problema" varianti**

SARS-CoV-2 è un virus a RNA che ha una moderata capacità di cambiare, accumulando ogni mese circa un paio di mutazioni che si possono fissare nel genoma [<https://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylogenetics/>]. Considerando quanto detto in precedenza riguardo alla molteplicità di target che abbiamo a disposizione per rilevare il genoma virale, va aggiunto che i target bisogna monitorarli per capire se la variabilità accumulata possa influire sulla loro rilevabilità da parte dei saggi molecolari, perché i cambiamenti accumulati nel tempo potrebbero rendere il target del saggio non rilevabile, con la possibilità che il virus sfugga al rilevamento. Dal monitoraggio costante effettuato tramite la piattaforma GISAID, il target che subisce maggiormente gli effetti negativi della variabilità virale è il China-CDC-N [<https://www.epicov.org/epi3/cfrontend#lightbox-343017270>, accesso effettuato il 7 Giugno 2021]. Questo saggio però oltre a questo target ne include un altro, meno influenzato dalla variabilità virale. Nel complesso, in questo momento siamo di fronte ad una pletora di varianti che portano numerose variazioni; le *Variants of Concern*

(VOC, varianti preoccupanti) portano delle mutazioni distribuite lungo tutto il genoma, che hanno dei risvolti sul piano della diffusibilità, della sensibilità al potere neutralizzante degli anticorpi e della sensibilità dei test molecolari. Le varianti si sono largamente diffuse nel mondo; in Italia la situazione vede la variante alfa (lineage B.1.1.7, precedentemente denominata "inglese") predominare e a seguire la beta (brasiliiana, lineage P1 e P1.1); a partire da aprile ha fatto il suo ingresso in Italia la variante delta (indiana, lineage B.1.617.2), che non ha avuto, per il momento, la diffusione esplosiva osservata nel Regno Unito. Nel Lazio la situazione delle varianti ricalca per lo più la situazione nazionale, con una netta predominanza della variante alfa (Fig. 1).

anticorpi, in particolare per quanto riguarda le mutazioni ospitate dal gene della proteina Spike.

Le varianti possono essere riconosciute attraverso il sequenziamento totale o parziale del genoma; questo è il metodo di elezione che purtroppo non è appannaggio di tutti i laboratori. Numerose aziende hanno immesso sul mercato dei test, non basati sul sequenziamento ma su RT-PCR, per identificare le varianti sulla base di alcune mutazioni caratteristiche. Questi test non sono diversi, quanto a tecnologia e a semplicità di esecuzione, dai mezzi utilizzati per la diagnosi, ma il loro potere di riconoscimento è congelato ad un dato momento, in base al set di mutazioni (in genere



**Fig. 1:** Dati delle *survey* mensili (gennaio-maggio 2021) sul territorio della regione Lazio.

Conoscere le varianti, come anticipato, è fondamentale dal punto di vista diagnostico, infatti nel disegno di un test vengono raccomandati l'utilizzo di più target perché potrebbe capitare che un determinato target non venga riconosciuto essendo mutato, e possa quindi portare ad un esito falsamente negativo del test. Ovviamente le varianti hanno risvolti anche riguardo alla patogenesi o alla sensibilità al potere neutralizzante degli

due o tre) che possono essere rilevate; poiché il panorama delle varianti varia continuamente, non ci possiamo fidare del riconoscimento da parte di questi test di screening basati su RT-PCR in multiplex, che sono in grado di identificare un set predefinito di mutazioni ma non la sequenza di tratti rilevanti di genoma virale. Il sequenziamento rimane quindi la giusta chiave di lettura delle varianti per conoscere

la loro diffusione, permettendoci di comprendere come evolve il genoma virale, analizzare cluster di infezioni, conoscere la dinamica di trasmissione degli *outbreaks* e identificare la presenza di mutazioni che possano impattare sugli aspetti patogenetici e diagnostici.

### **La misura della risposta immune**

Tale approccio si basa in maniera predominante sulla ricerca degli anticorpi specifici. La presenza degli anticorpi rispetto alla presenza del virus è tardiva, e per questo il loro rilevamento in genere non ha valore diagnostico in quanto la diagnosi arriverebbe tardivamente rispetto all'inizio dell'infezione. Nonostante questo gli anticorpi hanno ed hanno avuto un valore importantissimo in materia di sorveglianza, perché un campione di popolazione sottoposto a ricerca degli anticorpi può darci un'idea di quale sia la pregressa circolazione del virus nell'ambito di una determinata comunità.

Abbiamo a disposizione test rapidi, ELISA, basati sulla chemiluminescenza (CLIA) e basati sulla neutralizzazione del potere infettante. Questi test hanno caratteristiche diverse sia nella facilità e rapidità di esecuzione sia nell'informazione che danno. Per quanto riguarda la sensibilità nel rilevare l'infezione, i test sierologici non sono equivalenti tra loro; se volessimo fare una comparazione considerando i test rapidi, ELISA e CLIA, sulla base del principio su cui sono disegnati, i test rapidi risultano avere la sensibilità inferiore soprattutto in pazienti che sono in corso di malattia rispetto alla diagnosi retrospettiva in cui essi presentano una sensibilità simile agli altri<sup>4</sup>.

L'unico test in grado di fornire una informazione sul potere protettivo degli anticorpi rispetto al potere infettante del virus è il test di sieroneutralizzazione in cui si mette il siero a contatto con il virus e si infettano le cellule. Se tali cellule non si infettano, il siero è dotato di potere neutralizzante, se si infettano non c'è potere neutralizzante. In genere vengono effettuate

delle diluizioni seriali dei sieri da analizzare, e il potere neutralizzante si può misurare colorando le piastre di cellule cimentate con le miscele siero-virus, e andando a leggerle con un lettore di densità ottica, ottenendo anche dei dati quantitativi in termini di diluizione del siero capace di inibire (IC=concentrazione inibente) al 50% o al 90%. Trattandosi di un test che si basa sull'infettività del virus, può essere eseguito soltanto in BSL3, e richiede personale esperto nella coltivazione del virus. Inoltre non si presta all'automazione e alla tracciabilità delle varie fasi. Per tale motivo, l'utilizzo di tale tecnologia è appannaggio di pochi laboratori specializzati, ed è assolutamente limitato nella pratica diagnostica, che invece si basa sui metodi immunometrici.

Assunto che il test di sieroneutralizzazione è l'unico che ci fornisce informazioni sul potere protettivo degli anticorpi, possiamo verificare che le altre tipologie di saggi sierologici hanno una diversa correlazione con la sieroneutralizzazione. Ad esempio i saggi basati sul riconoscimento immunometrico degli anticorpi contro la proteina S hanno un coefficiente di correlazione che è sicuramente più alto rispetto a test basati sulla ricerca di anticorpi anti-N. Questa diversa correlazione dipende dal fatto che l'infezione viene mediata dall'interazione dell'antigene S di superficie, e quindi solo i test immunometrici che hanno come bersaglio tale proteina forniscono un correlato indiretto della capacità degli anticorpi di inibire l'infezione.

Caratteristica dei SARS-CoV è quella di avere una regione RBD (*Receptor Binding Domain*, dominio che lega il recettore) presente in due conformazioni, quando acquista conformazione "up" il virus riconosce ACE-2 (il suo recettore). Avvenuta l'interazione S1 e S2 si separeranno, così S2 avvicina il virus alla membrana cellulare e media la formazione del poro che permette al genoma virale di entrare nella cellula.

Quindi i saggi immunometrici basati su diverse proteine virali hanno un significato diverso nell'indicare se l'anticorpo è protettivo o meno<sup>5,6</sup>.

Con l'avvento recente dei vaccini, la misura degli anticorpi ha assunto un significato importante nel predire il potere protettivo della risposta ai vaccini. Va sottolineato che misurare la risposta anticorpale post-vaccino non è raccomandato nella pratica comune. Tuttavia, nella prospettiva di conoscere se la risposta protettiva dei vaccini sia efficace, gli studi in coorti selezionate sono importanti poiché ci permettono di capire l'intensità della risposta dei vari vaccini, la durata, la dinamica, l'opportunità di somministrazioni ripetute e tutto ciò che serve agli organi competenti per redigere le *policy* vaccinali. Popolazione ideale per effettuare studi sulla risposta vaccinale è la classe degli operatori sanitari che è anagraficamente omogenea e facilmente accessibile ai controlli dei tempi successivi alla somministrazione. Facendo una valutazione della risposta anticorpale a seguito della vaccinazione, possiamo verificare come la correlazione tra questo parametro e la sieroneutralizzazione sia sempre più elevata considerando le seconde generazioni dei test immunometrici, che prevedono come target la porzione RBD o la proteina S nella conformazione nativa che interagisce con ACE-2 (trimerica).

Infine, va ricordato che se da un lato la risposta anticorpale è uno dei bracci della risposta immune indotta dai vaccini, un altro braccio fondamentale è costituito dalla risposta cellulare, sostenuta dai linfociti T virus-specifici. La ricerca della risposta dei linfociti T si misura come produzione di citochine quale, ad esempio, è l'interferon  $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ), da parte delle cellule del sangue stimulate con cocktail di antigeni virali. Si tratta di una tecnica meno diffusa perché più complessa, e benché fattibile e standardizzabile, è alla portata solo di pochi laboratori specialistici.

Dai dati ottenuti su coorti selezionate, come gli operatori sanitari vaccinati presso l'INMI, abbiamo osservato che il 100% dei vaccinati presenta una risposta anticorpale misurabile sia con metodi immunometrici che con test di sieroneutralizzazione. Tale risposta aumenta come intensità dopo il richiamo. In parallelo, si osserva anche l'induzione della risposta T, anche questa in aumento dopo il richiamo<sup>7</sup>.

### **Conclusioni**

Abbiamo a disposizione un ampio armamentario di test di laboratorio nei riguardi del SARS-CoV-2, ognuno dei quali si può adattare al proprio contesto ideale, ma nessuno di questi può fornirci, se preso singolarmente, una risposta per ogni domanda che potremmo porci.

I test molecolari o antigenici hanno il fine ultimo di identificare il virus, in maniera differente e utilizzando tipologie di campioni differenti; essi non ci danno informazioni riguardo l'infettività del virus e potrebbero essere pronti all'influenza della variabilità virale.

I test sierologici sono molto discussi al momento; a scopo epidemiologico non ci interessa capire quale antigene è usato per la rilevazione anticorpale, dato che questi test ci forniscono l'informazione di base essenziale: se hai gli anticorpi, qualunque essi siano, sei entrato a contatto con il virus; d'altro canto per stabilire la risposta al vaccino serve un correlato della protezione e per stabilire i livelli di protezione il miglior test è quello della sieroneutralizzazione. Quest'ultimo non è assolutamente possibile utilizzarlo come test di routine, a causa dell'elevato livello di biocontenimento (BSL3), quindi vi è il bisogno di succedanei che siano correlati con il potere neutralizzante degli anticorpi. Proprio per questo gli ultimi test sono stati disegnati sulla proteina S nelle sue varie conformazioni, per misurare specificamente gli anticorpi diretti

contro le strutture molecolari che permettere al virus di penetrare nella cellula.

Fine ultimo di queste correlazioni è quello di stabilire delle soglie che ci permettano di comprendere, senza dover effettuare il test di sieroneutralizzazione, da che momento in poi gli anticorpi sono presumibilmente in grado di neutralizzare il virus.

Sempre sotto il profilo del controllo vaccinale, un'ulteriore classe di test disponibili è quella che riguarda l'immunità cellulare mediata dai linfociti T, che può utilizzare target molecolari molteplici, non limitati alla proteina S. Infatti l'immunità T è rivolta contro le cellule infette, che esprimono una gamma di antigeni virali, e quindi questo tipo di risposta ha uno spettro più ampio rispetto ai test sierologici basati sulla proteina S come target.

Va infine ribadito che la risposta ai vaccini nelle persone normo-competenti dal punto di vista immunitario è generalmente elevatissima, virtualmente del 100%. Quindi la misurazione della risposta immunitaria con tecniche di laboratorio non fa parte del bagaglio routinario di monitoraggio dei vaccini nel singolo individuo, e non è indicata nella popolazione generale. Invece lo studio focalizzato su contesti sperimentali ben definiti consente di trarre delle informazioni sulla durata e l'intensità della risposta umorale e cellulare ai vari vaccini, anche contro le varianti, e quindi rappresenta uno strumento per trarre informazioni di carattere generale, utili al decisore di Sanità pubblica a stabilire le strategie di prevenzione vaccinale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Monto AS, Cowling BJ, Peiris JSM. Coronaviruses. In: Kaslow R., Stanberry L., Le Duc J. (eds) *Viral Infections of Humans*. Springer, Boston, 2014, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8_10).

2. Moreira VM, Mascarenhas P, Machado V, et al. Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* 2021; 11: 363. doi: 10.3390/diagnostics11020363.
3. Bordi L, Sberna G, Lalle E, et al. Frequency and Duration of SARS-CoV-2 Shedding in Oral Fluid Samples Assessed by a Modified Commercial Rapid Molecular Assay. *Viruses* 2020; 12: 1184. doi: 10.3390/v12101184. PMID: 33092065; PMCID: PMC7589602.
4. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516.
5. Moreira RA, Guzman HV, Boopathi S, Baker JL, Poma AB. Characterization of Structural and Energetic Differences between Conformations of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Materials* 2020; 13: 5362. doi: 10.3390/ma13235362.
6. Lu M. Single-Molecule FRET Imaging of Virus Spike-Host Interactions. *Viruses* 2021; 13: 332. doi: 10.3390/v13020332.
7. Agrati C, Castilletti C, Goletti D, et al. Coordinate Induction of Humoral and Spike Specific T-Cell Response in a Cohort of Italian Health Care Workers Receiving BNT162b2 mRNA Vaccine. *Microorganisms* 2021; 9: 1315. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061315>.

Prof.ssa Maria Rosaria Capobianchi, Direttore Dipartimento di Epidemiologia, ricerca preclinica e diagnostica avanzata, Direttore Laboratorio di Virologia, INMI "L. Spallanzani", Roma

Dott. Giuseppe Sberna, Laboratorio di Virologia, INMI "L. Spallanzani", Roma

Per la corrispondenza:  
giuseppe.sberna@inmi.it

# Pandemia Covid-19. Le strategie terapeutiche emergenti

## **N. Petrosillo**

Sin dall'inizio della pandemia di infezione da SARS-CoV-2, si è cercato di definire quali potessero essere le strategie terapeutiche più efficaci nei confronti del virus e delle sue manifestazioni patologiche. A tal fine vennero dapprima identificati i possibili siti di attacco del virus e i meccanismi di blocco recettoriale dei farmaci che in qualche modo potevano neutralizzarli<sup>1</sup>. Molti dei farmaci allora proposti sono stati abbandonati, altri, come tocilizumab, hanno avuto vicende contrastanti. In pochi mesi, come mai prima nella storia della Medicina, il numero di sperimentazioni cliniche su nuovi farmaci è cresciuto in maniera esponenziale. A Novembre 2020 erano registrate 2790 sperimentazioni cliniche su antivirali, immunomodulanti, agenti neutralizzanti, combinazioni di molecole, etc.<sup>2</sup>.

Tuttavia, l'affermazione presente nelle raccomandazioni del 21 aprile 2020 del National Institute of Health americano (NIH), che nessun farmaco è stato finora dimostrato sicuro ed efficace per trattare la malattia da SARS-CoV-2, è ancora attuale<sup>3</sup>.

Nel corso dei mesi si sono invece sempre più affinate le terapie di supporto, come l'uso di ossigenoterapia nell'assistenza respiratoria non invasiva, con svariate società scientifiche nazionali ed internazionali che hanno proposto le tecniche non invasive come prima scelta terapeutica nell'insufficienza respiratoria dei pazienti con COVID-19<sup>4</sup>. Si tratta di un importante avanzamento nella gestione dei pazienti con insufficienza respiratoria che nelle prime fasi della pandemia erano irrimediabilmente destinati all'intubazione e ventilazione meccanica.

Proprio perché una terapia etiologica rivolta contro SARS-CoV-2 sembra ancora lontana, gran parte dell'attenzione nella terapia di COVID-19 è stata indirizzata ai

principali determinanti di un decorso grave e complicato della malattia, cioè:

- l'attivazione della tempesta citochinica secondaria alla risposta immune all'infezione da Sars-Cov-2;
- il danno endoteliale diffuso (in particolare cardiopolmonare).

Il ruolo dell'eparina a basso peso molecolare nel prevenire le tromboembolie secondarie ad un danno endoteliale o, comunque sostenute da esso, è cresciuto di importanza. Gli effetti dell'eparina sono<sup>5</sup>:

- prevenzione dell'infezione mediante riduzione dell'ingresso del virus nelle cellule e riduzione della carica virale;
- riduzione del rilascio di IL6 associato alla tempesta citochinica;
- prevenzione della attivazione della cascata coagulativa;
- prevenzione del tromboembolismo venoso;
- prevenzione e trattamento della trombosi dei vasi di piccolo e medio calibro determinanti l'insufficienza respiratoria.

L'eparina a basso peso molecolare è quindi entrata nei protocolli standard del paziente ospedalizzato per COVID-19<sup>6</sup>.

Per quanto riguarda l'aspetto antiinfiammatorio, gli steroidi, e tra questi il desametasone, hanno dimostrato, nei pazienti con COVID-19 moderato/grave un vantaggio in termini di mortalità, e di ricorso alla ventilazione meccanica<sup>7</sup>.

Per questo motivo, contraddicendosi rispetto a raccomandazioni molto precoci in corso di pandemia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità oggi raccomanda l'impiego del desametasone al dosaggio di 6 mg al giorno per 7-10 gg in pazienti con

forme di COVID-19 moderate/gravi<sup>8</sup>, con vantaggi importanti a fronte di effetti collaterali abbastanza contenuti.

Quindi il trattamento della infezione da COVID-19 in ospedale, soprattutto nelle forme moderate/gravi, oggi si basa su tre pilastri fondamentali:

- ossigenoterapia;
- eparina a basso peso molecolare;
- desametasone.

Molti farmaci, come idrossiclorochina e cloroquina, remdesivir, favipiravir, plasma di convalescente, ivermectina ed altri si sono affacciati nella terapia di COVID-19 per poi essere messi da parte, in assenza di evidenze scientifiche sulla loro efficacia. Altri, come tocilizumab, inibitore dell'IL-6, sono stati recentemente reconsiderati, proprio alla luce di nuove evidenze sulla loro efficacia in corso di tempesta citochinica<sup>9</sup>.

In ambito domiciliare uno steroide per via inalatoria, budesonide, ha dimostrato efficacia nel ridurre i tempi di guarigione ed il ricorso al ricovero ospedaliero in pazienti domiciliari con COVID-19 ad elevato rischio di complicanze<sup>10</sup>.

La terapia del COVID è comunque complessa. Sebbene molti pazienti possano facilmente gestire la malattia a casa, una quota di questi necessita di ospedalizzazione e di supplementazione di ossigeno, variabile da ventilazione non invasiva a flussi variabili fino a ventilazione meccanica invasiva o, in casi estremi, ad ECMO.

Tra le migliori opzioni di trattamento nelle fasi di progressione infiammatoria di malattia c'è baricitinib, farmaco con azione di inibizione della Janus chinasi. Baricitinib inibisce la via che porta alla secrezione di citochine (interleuchina-2, interleuchina-6, interleuchina-10, interferone- $\gamma$ , etc.) nelle forme gravi di COVID-19; agisce contro SARS-CoV-2 attraverso il danneggiamento della AP2-associata proteinchinasi e previene

l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule, riducendone l'infettività. Baricitinib migliora infine la conta linfocitaria nei pazienti con COVID-19<sup>11</sup>.

Nel campo della prevenzione delle forme gravi di COVID-19, bisogna oggi citare l'utilizzo degli anticorpi monoclonali, prodotti di laboratorio, selezionati sulla base di quelli umani indotti in risposta all'infezione virale.

REGEN-COV, prodotto dalla Regeneron, è un cocktail di due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab, che riducono del 70% il rischio di ospedalizzazione o decesso nei pazienti ad alto rischio.

Bamlanivimab o LyCoV555, che è stato realizzato dalla Biotech canadese AbCellera in collaborazione con Eli Lilly, ha dimostrato da solo modesta efficacia.

Viceversa l'associazione del Ly-CoV555 con etesevimab o Ly-CoV016, realizzato con la Biotech Junshi Biosciences, ha dimostrato riduzione della carica virale, dell'ospedalizzazione e dei decessi nei pazienti con malattia lieve o moderata.

Quindi nel febbraio 2021 l'FDA ha concesso l'autorizzazione per l'utilizzo in emergenza del cocktail bamlanivimab-etesevimab per il trattamento della malattia Covid-19 in forma lieve e moderata in pazienti adulti o in età pediatrica al di sopra dei 12 anni e con peso > 40 Kg, ad alto rischio di progressione verso forme gravi di malattia.

L'EMA raccomanda l'utilizzo del cocktail REGEN-COV2, che può essere usato nei pazienti che non richiedono ossigeno supplementare o che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi di malattia. In Italia l'AIFA, aderendo ad una richiesta del Ministero della Salute, ha reso disponibili i monoclonali sia di Lilly che di Regeneron con procedura straordinaria per soggetti di età > 12 anni, non ospedalizzati e non in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve o moderato di recente insorgenza e con

specifici fattori di rischio. L'utilizzo di Bamlanivimab in monoterapia è stato invece revocato da AIFA, per cui viene utilizzato ora solo in associazione all'etesevimab.

In conclusione, mentre molti farmaci contro l'infezione da SARS-CoV-2 sono in sperimentazione, al momento attuale nessun antivirale ha dimostrato, nella pratica clinica, efficacia contro SARS-CoV-2. Il trattamento di COVID-19 è quindi attualmente sintomatico e diretto contro l'attivazione dei mediatori dell'immunità e del danno endoteliale.

### BIBLIOGRAFIA

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 323: 1824-36.
2. Kevin Bugin & Janet Woodcock. Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 25 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00037-3>.
3. COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov) (last update April 21, 2020).
4. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology* 2020; 26: 213-20.
5. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol* 2020; 11: 579886.
6. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020; 24: 364.
7. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021; 372: n526.
9. Wadaa-Allah A, Emhamed MS, Sadeq MA, et al. Efficacy of the current investigational drugs for the treatment of COVID-19: a scoping review. *Ann Med* 2021; 53: 318-34.
10. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; 398: 843-55.
11. Goletti D, Cantini F. Baricitinib Therapy in Covid-19 Pneumonia - An Unmet Need Fulfilled. *N Engl J Med* 2021; 384: 867-9.

Prof. Nicola Petrosillo, Direttore  
Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie  
Infettive, INMI "L. Spallanzani", Roma

Per la corrispondenza:  
[nicola.petrosillo@inmi.it](mailto:nicola.petrosillo@inmi.it)

## Pandemia Covid-19. I vaccini

### **G. Ippolito**

In questo mio intervento non proverò a dare soluzioni, bensì identificare problemi. Cercherò di analizzare quello che sta accadendo in questi giorni, soprattutto in relazione ai vaccini a vettore adenovirale.

Il primo aspetto da sottolineare è che, grazie agli ingenti investimenti per ricerca, oggi abbiamo tanti vaccini, con la prospettiva di averne tanti altri. Al 10 giugno, data dell'ultima analisi settimanale disponibile sul Bollettino Covid dell'INMI curato da Salvatore Curiale, erano presenti 326 candidati vaccinali in diverse fasi di sviluppo; 106 in fase clinica, tra i quali 38 ad RNA, 65 a vettore virale e 26 a virus attenuato o inattivato. 35 di questi candidati vaccini sono in fase 3, 40 in fase 2 o 1/2, e 31 in fase 1. A questa corsa partecipa tutto il mondo, l'elenco dei paesi per numero di candidati vaccinali è lunghissimo e dimostra come gli scienziati di tutti il mondo si stanno sforzando per la ricerca di possibili soluzioni: uno sforzo senza precedenti.

Tra questi candidati vaccinali, 15 sono già stati approvati per l'utilizzo, ma non sono gli stessi in tutto il mondo. È mancata una istituzione internazionale in grado di definire un modello unitario di approccio, di modi e tempi di valutazione, di procedure minime da seguire. Per questo le agenzie regolatorie dei singoli paesi hanno quindi stabilito modelli e percorsi di approvazione dei vaccini molto diversi tra loro e basati su sistemi assolutamente indipendenti.

Il panorama è in continua evoluzione: un esempio per tutti, proprio in questi giorni un'agenzia federale americana ha annunciato lo sviluppo di un vaccino a vettore virale + RNA. Non tutti questi vaccini probabilmente arriveranno alla fine del loro sviluppo, ma daranno comunque un grande aiuto alla ricerca.

In Italia ed in Europa abbiamo 4 vaccini approvati diversi tra loro, due a mRNA e altrettanti a vettore virale non replicativo. Giova ricordare che ci sono candidati vaccini in fase avanzata che lavorano a particelle simil-virali, a subunità proteiche, a virus vivo attenuato, a virus inattivato. Il primo vaccino a virus inattivato che potrebbe essere approvato in Europa potrebbe essere basato sul virus isolato allo Spallanzani nel gennaio 2020. Abbiamo poi i vaccini a DNA, e anche in questo caso c'è un candidato italiano, al momento in fase 1.

Ci si potrebbe chiedere perché vengono sviluppati tanti vaccini. La risposta è semplice: avendo modalità di azione diverse si ipotizza che possano dare indurre risposte diverse ed avere effetti indesiderati diversi, pertanto essere meglio utilizzati in singole popolazioni di soggetti, in contesti geografici diversi, per le prime dosi ed eventuali dosi successive.

Una domanda frequente in questo periodo è come si misura l'efficacia della vaccinazione? È importante sottolineare che il dosaggio degli anticorpi dopo aver effettuato la vaccinazione è del tutto inutile, come ribadito dalle principali agenzie internazionali. In realtà il dosaggio fornisce solo una informazione indiretta in quanto l'efficacia è determinata sia dall'immunità T che da quella B.

Quindi i vaccini a mRNA sono oggi quelli che appaiono più promettenti, hanno dimostrato di dare buone risposte sia a livello cellulare che umorale, con livelli di efficacia molto elevati. Questi vaccini, che hanno dimostrato dopo dieci giorni dalla prima dose una risposta importante, sono quindi diventati il nuovo standard verso cui il mondo occidentale si è orientato. Un'analisi effettuata recentemente ha dimostrato che i

due vaccini a mRNA hanno efficacia al 95%, mentre i vaccini a vettore adenovirale o a proteine ricombinanti Novavax, danno risposte inferiori. I dati cambiano molto rapidamente anche in relazione all'incremento del numero dei vaccinati ed all'accumularsi delle informazioni. Per Novavax è stato riportato in una recente conferenza stampa che avrebbe un'efficacia superiore al 90%, contro il 70% del vaccino Astra Zeneca, il 66% del vaccino Johnson & Johnson, il 50% del vaccino cinese Coronavac. Questi numeri sono però da leggere con molta attenzione. Anthony Fauci lo scorso gennaio aveva affermato che il vaccino Novavax proteggeva al 90% e per oltre il 50% nel caso delle varianti, e che funzionava in maniera egregia in Sud Africa dove la variante B.1.351 era presente nel 92% dei casi. Gli studi che si vanno accumulando ci dimostrano che il livello di efficacia dei vaccini può differire a seconda di dove gli studi vengono effettuati e delle varianti circolanti in quel momento.

Il vaccino Coronavac, che inizialmente era stato valutato avere una efficacia intorno al 50%, in realtà sulla base dei dati delle vaccinazioni in Cile, dove è alla base della strategia vaccinale del paese, si è dimostrato capace di prevenire i casi sintomatici nel 67%, il ricovero ospedaliero nell'85%, il passaggio in terapia intensiva nell'89% e la morte nell'80%; quindi un vaccino che prima sembrava mediocre, con una efficacia del 50%, ha avuto nel "mondo reale" un ottimo risultato.

Il vaccino sviluppato da Rheitera insieme allo Spallanzani ha dimostrato un livello di immunogenicità assolutamente buono rispetto ai controlli sia nelle fasce di età 15-55 anni che 65-85 anni, confermando a pieno il dato che era già emerso nei test in vitro, su modelli animali e su primati non umani.

Man mano che aumentano le vaccinazioni si accumulano sempre nuove evidenze. Andando a valutare l'efficacia pratica della prima e della seconda dose, oggi

sappiamo che soggetti infettati già dopo aver ricevuto solo la prima dose di vaccino hanno un ridotto rischio di sviluppare sintomi, altri solo sintomi minori come ageusia o anosmia. Il rischio di infettarsi e di poter trasmettere il virus non si azzerava con la vaccinazione, ma in ogni caso a partire da 2 settimane dalla seconda dose il rischio di malattia diventa trascurabile.

Un aspetto che merita molta attenzione sia sul piano scientifico che su quello comunicativo è il caso dei vaccini a vettore adenovirale, ed in particolare il vaccino AstraZeneca. In America questo vaccino non è stato autorizzato, mentre dove, come in Europa, il suo uso è autorizzato, l'emergere di rari episodi trombotici legati alla vaccinazione in soggetti giovani ha determinato indicazioni di utilizzo diverse da paese a paese, con livelli di età per le quali il vaccino è consigliato variabili dai 30 ai 60 anni. In Norvegia si è ritenuto di rendere disponibile l'altro vaccino adenovirale registrato in Europa (Janssen/Johnson & Johnson) con l'indicazione che sono gli individui a poter effettuare una scelta consapevole. In Italia le indicazioni dell'AIFA prevedono che il vaccino possa essere utilmente impiegato per coloro che rientrano in determinate categorie:

- persone che devono viaggiare verso paesi con alto tasso di infezione o comunque zone dove si ritiene che i benefici della vaccinazione siano superiori ai rischi;
- persone che vivono vicino ad altre non vaccinate e che dovrebbero attendere troppo per avere un altro tipo di vaccino;
- persone che convivono con familiari che soffrono di patologie oncologiche o che effettuano trattamenti immunosoppressivi, se il medico ritiene che i benefici possano essere superiori ai rischi;
- pazienti con patologia psichiatrica a rischio per la vita, o con scarsa qualità di vita a causa di isolamento protratto o misure restrittive;
- in ogni caso, se il medico ritiene che i benefici possano essere superiori ai rischi.

A creare il maggiore allarme sono stati rarissimi casi di alterazione della coagulazione, alcuni anche gravi, verificatisi dopo la somministrazione del vaccino, denominati VITT (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia). La prima analisi pubblicata su Nature Medicine dimostra che, mentre per il vaccino Pfizer per questa condizione il numero di casi attesi e quelli effettivamente verificati sono simili, per il vaccino AstraZeneca la differenza tra l'atteso e l'osservato era tra 2 e 4 volte superiore tra i vaccinati rispetto alla popolazione generale.

Un'altra analisi sul vaccino Johnson & Johnson effettuata in Sud Africa non ha confermato l'ipotesi di danni neurologici o muscolari, bensì una differenza statisticamente significativa circa gli effetti relativi a eventi cerebrovascolari, embolie polmonari e emorragie maculari.

Dal 20 aprile in avanti la situazione è andata radicalmente cambiando. Innanzitutto è cambiata la definizione di "caso": la trombocitopenia con trombosi è caratterizzata da trombosi arteriosa o venosa, particolarmente in siti inusuali come i seni venosi cerebrali o il territorio splancnico, con trombocitopenia da moderata a grave e con la positività del Fattore piastrinico 4. Queste sono le condizioni che hanno destato allarme e disorientato l'opinione pubblica, dal momento che i primi casi erano tutti in persone di età inferiore ai 50 anni (solo uno aveva più di 70 anni), nessuno aveva ricevuto eparina, pochi presentavano fattori di rischio per trombosi, ed un terzo di questi era morto. A questo punto è stato rimesso in discussione il sistema delle trombosi a carico dei seni cerebrali, e il 14 aprile la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha effettuato una rivalutazione dei casi verificatisi nel paese con il vaccino Johnson & Johnson. Il risultato evidenziava 6 segnalazioni di trombosi dei seni cerebrali con trombocitopenia  $< 150.000/\text{mm}^3$  su 6

milioni di dosi somministrate, quindi 0,87 casi/milione contro 0 su 97 milioni per il vaccino Pfizer e 3 su 84,7 milioni per il vaccino Moderna: una differenza statistica che ha quindi indotto una prima riflessione.

I dati sono stati riesaminati all'inizio di giugno 2021: dopo aver analizzato ulteriori dati, 2.7 milioni di dosi di Pfizer e 2.5 milioni di dosi di Moderna, sono stati evidenziati 10 casi di eventi cerebrovascolari, di cui 5 senza trombocitopenia; diversamente da quanto accade con Astra-Zeneca, in cui si dimostra un aumento degli eventi cerebrovascolari trombotici ed emorragici.

Due nuove analisi su 500.000 persone hanno confrontato l'incidenza di eventi trombotici in soggetti con malattia Covid-19 e in soggetti invece sottoposti a vaccinazione con vaccino a mRNA, confermando che la malattia di per sé stessa è altamente trombogena. È necessario analizzare i meccanismi indotti dai vaccini a vettore virale che facilitano lo sviluppo di fenomeni embolici in qualche modo simili a quelli della malattia naturale, anche se con frequenze e gravità assolutamente inferiori.

L'Università di Cambridge inoltre, su mandato dell'EMA, ha eseguito un'analisi totale dei casi Astra-Zeneca. Limitandoci ad osservare i dati italiani e confrontando i benefici potenziali e i danni potenziali del vaccino Astra-Zeneca contro Covid-19 in situazione di alto, medio e basso rischio di contagio differenziati per fasce d'età, si vede che nella situazione di rischio alto il rischio di eventi trombotici superava il beneficio della vaccinazione nelle fasce sotto i 30 anni, in situazione di rischio medio sotto i 40 di età, nella situazione di basso rischio, fatta eccezione per la fascia di età 50-59 anni, il danno potenziale derivato dall'uso di questo vaccino è ancora più elevato. Da qui la decisione di riservare questo vaccino alle persone con una età di oltre 60 anni e di ricorrere per gli immunizzati con una prima dose alla *"heterologous prime-boost"*

*vaccination*”, ovvero utilizzare il vaccino a mRNA per la seconda dose dei soggetti vaccinati con una prima dose di vaccino ad adenovirus. Questa possibilità trova alla fine della primavera 2021 basi scientifiche su 5 studi totali, tra cui uno spagnolo e uno inglese. Quest’ultimo recentemente aggiornato: dopo “*prime-boost*” tra vaccino Astra-Zeneca e vaccino Pfizer si è verificato così un aumento dei casi di febbre e di malessere che comunque non hanno compromesso la praticabilità di questa soluzione.

Un altro dato di grande discussione e che merita attenzione è costituito dalla segnalazione di casi di miocardite in bambini vaccinati: nel momento in cui si sta avviando a vaccinare le classi di età più basse, questo costituisce sicuramente argomento di riflessione.

Quanto dura l’immunità dopo la vaccinazione? Un lavoro pubblicato su Nature all’inizio di giugno 2021 ha dimostrato la presenza di cellule staminali ancora attivate almeno 7-8 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale, cosa che invece non troviamo in persone che non hanno avuto la malattia. Allo stesso modo nelle persone che hanno superato l’infezione un anno dopo la malattia troviamo ancora anticorpi neutralizzanti.

In conclusione, i vaccini salvano la vita, e il loro utilizzo va sempre inquadrato in una valutazione rischio/beneficio: soluzioni a rischio zero, purtroppo, non ne esistono. Abbiamo superato la prima e la seconda ondata, forse dovremo superarne una terza, dobbiamo ancora rispondere a vari interrogativi e definire le strategie prioritarie: quanti morti vogliamo evitare? quanti anni di vita vogliamo salvare? Questi sono gli argomenti che dobbiamo spiegare per bene alle persone che non si vogliono vaccinare, che hanno una esitazione nei confronti dell’immunizzazione. Dati, ancora di 4 mesi fa, danno comunque l’Italia come uno dei paesi con più bassa esitazione vaccinale.

La storia è ancora lontana dalla conclusione. Ci sono quesiti aperti ai quali dobbiamo ancora rispondere:

- al momento abbiamo ancora pochi dati disponibili su sicurezza ed efficacia;
- non conosciamo la durata della protezione;
- non conosciamo praticabilità e disponibilità reali;
- non sappiamo bene cosa accade nelle persone anziane o con altre condizioni cliniche;
- non sappiamo se i vaccini prevengono la trasmissione del SARS-CoV-2 o proteggono solo contro la malattia.

Bisogna avere un po' di ottimismo, cercare le evidenze, essere prudenti. Nell’ultimo periodo in Inghilterra i casi stanno aumentando a causa delle varianti, stanno aumentando i casi ma non stanno aumentando parallelamente i morti; comunque in quel Paese sono state messe in atto di nuove misure restrittive in previsione della programmata riapertura del 19 luglio 2021.

Infine bisogna ricordare che l’efficacia dei vaccini appare essere tra il 60 e il 90%, ma la prudenza, il rispetto delle regole anche quando la situazione migliorerà ulteriormente, l’avanzamento delle conoscenze scientifiche e, soprattutto la capacità degli individui, di rispondere al virus una volta che il livello di vaccinati nella popolazione sarà elevato ci permetteranno di convivere con il virus. Ma basterà pensare che tutto è finito per ritrovarci in tempi brevi nella situazione dello scorso anno.

Prof. Giuseppe Ippolito, Direttore Scientifico INMI “L. Spallanzani”, Roma

Per la corrispondenza:  
giuseppe.ippolito@inmi.it

ECM

12 ottobre 2021

---

## Reumameeting: “Patologie ossee di interesse internistico”

Moderatore: Giovanni Minisola

### Terapia dell'Osteoporosi

#### *G. Minisola*

L'Osteoporosi (OP), una condizione patologica tipicamente associata alla menopausa e all'età avanzata, è una malattia sottovalutata dalla maggior parte di coloro che ne sono affetti nonostante sia associata a un aumento di morbilità e mortalità<sup>1</sup>. Ciò determina un mancato o tardivo trattamento che si traduce in un aumento considerevole del rischio di andare incontro una o più fratture, anche soltanto per un minimo sforzo o per un trauma di lieve entità.

Occorre tenere ben presente che l'OP può interessare anche il sesso maschile e che può essere determinata da molti farmaci, primo tra tutti il cortisone, specie se il trattamento è protratto ed alte dosi.

Poiché l'OP è una condizione molto frequente, rappresenta un problema sociale molto rilevante che ha effetti negativi sulla durata e sulla qualità della vita, specie in caso di episodi fratturativi.

Per meglio mettere a fuoco questo preoccupante scenario si consideri che la frattura vertebrale, una complicanza molto frequente dell'OP, costituisce il primo momento del cosiddetto 'effetto domino', che consiste nella probabilità 5 volte maggiore che possano verificarsi altri eventi fratturativi vertebrali o in altre sedi (omero, polso, femore) entro un anno dalla prima frattura vertebrale<sup>2</sup>.

Nonostante questi dati certi e drammatici, è ancora molto alta la percentuale di donne con fratture vertebrali osteoporotiche non trattate, o trattate impropriamente e tardivamente, esposte a un rilevante e concreto aumento del rischio di nuove fratture, con particolare riferimento a quelle di femore, altamente invalidanti.

Ancora troppo spesso si tende a sottovalutare il dolore nei tratti dorsale e lombare della colonna, considerandolo un fenomeno legato al passare degli anni. È invece fondamentale una maggiore sensibilità verso il sintomo “dolore alla colonna” quale campanello di allarme di un evento fratturativo imminente, recente o passato, da trattare obbligatoriamente con uno dei farmaci oggi disponibili.

Anche la temibile frattura del femore da OP non può considerarsi risolta solo con l'intervento chirurgico, ma necessita, come tutte le fratture, di una terapia farmacologica con finalità preventive di ulteriori fratture.

Occorre promuovere una sempre maggiore consapevolezza nella popolazione, specie in quella femminile e in menopausa, dell'OP, la cui prevenzione e il cui trattamento non possono prescindere da un adeguato stile di vita (evitare il fumo, fare attività fisica, avere un'alimentazione corretta).

Poiché è ben noto che la predisposizione familiare alle fratture da fragilità ossea osteoporotica interessa 1 donna italiana su 3, è importante verificare l'eventuale presenza della malattia nel nucleo familiare e accertare l'esistenza di altri fattori di rischio, come la menopausa precoce o un trattamento, attuale o passato, con farmaci osteopenizzanti (tra i quali cortisone, ormoni tiroidei, anticoagulanti e inibitori dell'aromatasi)<sup>3</sup>.

La diagnosi di OP si fonda essenzialmente sulla raccolta dei dati anamnestici, sull'esame obiettivo, sulla valutazione densitometrica (MOC) con metodica DEXA a livello del femore prossimale e del rachide lombare (L1-L4) e sull'esecuzione degli esami di laboratorio più indicati per il singolo caso e tra i quali è bene includere il dosaggio della vitamina D. La MOC consente di effettuare una diagnosi densitometrica sia di OP che di osteopenia, una condizione di pre-OP da seguire nel tempo.

Il trattamento oggi può e deve essere attuato nel rispetto e secondo le indicazioni della nuova Nota 79, che individua i soggetti di entrambi i sessi per i quali trattamento avviene in regime di rimborsabilità. La Nota rappresenta uno strumento utile per garantire un uso appropriato dei farmaci prescrivibili per l'OP (sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria) e la sua corretta applicazione consente di contrastare efficacemente non solo la malattia ma anche le sue complicanze fratturative.

I farmaci attualmente utilizzati con successo per il trattamento dell'OP appartengono a due grandi classi che agiscono su differenti fasi del metabolismo osseo: gli antiriassorbitivi, che bloccano l'attività degli osteoclasti, cioè delle cellule che distruggono l'osso, e gli stimolatori della formazione di nuovo osso, che promuovono l'azione degli osteoblasti, cioè delle cellule che costruiscono l'osso<sup>4</sup>.

Tra gli antiriassorbitivi, quelli maggiormente e da più tempo utilizzati, sono i bisfosfonati, agenti che si oppongono al riassorbimento osseo e che determinano un aumento della massa e della densità ossea. Tra i bisfosfonati più impiegati figurano l'alendronato, il clodronato, il risedronato e lo zoledronato.

Più recentemente è stato commercializzato il denosumab, un anticorpo monoclonale anti-RANKL ad attività antiriassorbitiva.

Tra gli agenti osteoanabolici figura il teriparatide, un farmaco che interviene sulla formazione di nuovo osso e che risulta particolarmente indicato nei soggetti con OP severa.

È verosimile che presto possa essere commercializzato anche in Italia il romosozumab, un farmaco anti-sclerostina che si prospetta come particolarmente indicato nelle forme di OP molto severe. Va peraltro segnalato che uno studio con questo farmaco ha messo in evidenza un possibile aumento del rischio cardiovascolare associato al suo impiego<sup>5</sup>.

Indipendentemente dal farmaco scelto, risulta essenziale la supplementazione con Calcio e vitamina D giacché la prescrizione di farmaci a soggetti carenti di vitamina D e con insufficiente apporto di calcio può compromettere l'efficacia della terapia e può causare ipocalcemia o iperparatiroidismo secondario.

Occorre sottolineare che la carenza di vitamina D è molto comune in Italia e deve essere corretta mediante supplementazione con colecalciferolo o con il suo metabolita idrossilato in posizione 25 (calcifediolo); l'impiego del metabolita indrossilato in posizione 1 e 25 (calcitriolo) trova indicazioni solo in casi molto selezionati. L'effetto favorevole della vitamina D sulla muscolatura (effetto antisarcopenico) contribuisce a

diminuire il rischio di cadute e, quindi, di fratture.

La terapia non farmacologica può prevedere l'impiego di integratori tra i quali l'acido ortosilicico stabilizzato con colina. È bene, inoltre, praticare attività fisica aerobica regolarmente e con modalità compatibili con l'età e con altre patologie eventualmente coesistenti, per favorire il consumo calorico in caso di sovrappeso e per il mantenimento di un buon tono muscolare.

L'avanzare dell'età è associato a formazione ossea sbilanciata ed è questo il meccanismo patogenetico principale alla base dell'OP. Gli agenti precedentemente descritti possono interferire con tale meccanismo a vari livelli e diventare, quindi, potenzialmente strategici per un trattamento sempre più efficace dell'OP e, soprattutto, della forma più severa ad alto rischio di frattura. Dovranno, tuttavia, essere valutate nel lungo termine non solo le caratteristiche di efficacia ma anche quelle di sicurezza e tollerabilità, così come è stato fatto con le risorse farmacologiche attualmente disponibili.

Studi e osservazioni sono, inoltre, necessari per definire il grado di interazione dei nuovi agenti antiosteoporotici con altri farmaci impiegati nello stesso individuo per altre patologie e per valutare la possibilità e la validità di trattamenti contro l'OP sequenziali o combinati con altri farmaci emergenti o con quelli attualmente utilizzati.

Il futuro della terapia dell'OP è pieno di aspettative<sup>6</sup>. Medici e pazienti avvertono la necessità di nuovi farmaci e si augurano che possano essere presto disponibili nuovi agenti in grado di rispondere alle aspettative.

Ciò permetterà di migliorare il controllo di una malattia diffusa che, specie se severa o associata a fratture, limita considerevolmente la qualità della vita dei soggetti colpiti e costituisce un fardello socio-economico pesante per la collettività. Una malattia, l'OP, per la quale i programmi di prevenzione e di intervento sono nel nostro Paese ancora insufficienti e insoddisfacenti.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33: 759-73.
2. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2020; 31: 2103-11.
3. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018; 61: 7-16.
4. Ayub N, Faraj M, Ghatan S, Reijers JAA, Napoli N, Oei L. The Treatment Gap in Osteoporosis. *J Clin Med* 2021; 10: 3002.
5. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-27.
6. Minisola G, Iuliano A, Prevece I. Emerging therapies for osteoporosis. *Reumatismo* 2014; 66: 112-24.

Prof. Giovanni Minisola, Direttore Scientifico della Fondazione "San Camillo - Forlanini", Roma

Per la corrispondenza:  
gminisola@hotmail.com

## Osteoporosi post-menopausale, maschile e senile (Sintesi)

**A. Capozzi, G. Scambia, S. Lello**

L'osteoporosi si definisce come una patologia del tessuto osseo caratterizzata da una compromissione della resistenza meccanica che predispone ad un aumento del rischio di fratture da fragilità<sup>1</sup>. La resistenza dell'osso dipende principalmente dall'integrazione fra due fattori: la densità e la qualità, quest'ultima espressa in termini di macro e microarchitettura, turnover osseo, grado di mineralizzazione<sup>2</sup>.

Le forme di osteoporosi primitive sono quelle relative al periodo post-menopausale e/o senile. Le osteoporosi "secondarie" si associano ad un ampio spettro di condizioni morbose, quali malattie endocrinologiche, gastro-enterologiche, ematologiche, reumatologiche, renali, nonché all'assunzione di alcuni farmaci, in particolare glucocorticoidi<sup>3</sup>.

L'attenzione crescente nei confronti del problema "osteoporosi" deriva dall'aumento della popolazione anziana, a maggior rischio di frattura<sup>4</sup>. L'osteoporosi rappresenta, infatti, una patologia di grande impatto sociale che può colpire ogni età, anche se la sua incidenza aumenta nettamente con l'invecchiamento<sup>4</sup>. Quest'ultimo, infatti, si associa ad una diminuzione della massa ossea e ad un deterioramento della microarchitettura, sia a carico dell'osso corticale che trabecolare, con conseguente indebolimento della struttura ossea complessiva. Con l'avanzare dell'età si verifica, poi, una diminuzione dell'attività fisica e sociale ed una maggiore tendenza a rimanere in casa che si accompagna con una diminuzione dell'esposizione solare<sup>5</sup>. L'elevata morbilità negli anziani determina, inoltre, l'assunzione di terapie croniche complesse in cui spesso sono compresi uno o più farmaci osteopenizzanti. Problemi di vista, equilibrio ed andatura, oltre alla fisiologica variazione della composizione

corporea caratterizzata da una riduzione della massa magra, possono, peraltro, favorire le cadute e, quindi, le fratture in questa fase della vita<sup>5</sup>.

Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi<sup>6</sup>. Tra gli anziani, le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità. Le sedi più colpite sono il rachide, il femore e l'avambraccio distale (frattura di Colles). In particolare, la frattura femorale rappresenta l'evento più drammatico, in quanto associato a maggiori morbilità, mortalità e costi rispetto ad ogni altra frattura osteoporotica: i pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%<sup>6</sup>.

In Italia il 25% delle donne oltre i 65 anni di età è portatrice di una deformità vertebrale. Tra le deformità vertebrali, il 20-30% provoca fratture vertebrali cliniche, mentre circa il 30% dei casi richiede ricovero<sup>7</sup>. Da un punto di vista economico, le fratture vertebrali sono meno costose di quelle femorali; tuttavia, esse hanno un notevole impatto negativo sulla salute e la qualità di vita<sup>7</sup>. La presenza di una frattura vertebrale è, inoltre, allarmante anche a causa del cosiddetto "effetto domino". Dopo un primo evento fratturativo a livello vertebrale, il rischio di una nuova frattura nello stesso sito scheletrico, aumenta del 25%, mentre il rischio di frattura femorale ad un anno quadruplica<sup>8</sup>.

L'osteoporosi non è un problema di salute relativo esclusivamente al sesso femminile. Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile<sup>9</sup>. L'incidenza di fratture vertebrali nell'uomo è circa la metà rispetto a quelle riportate nella donna, ma la mortalità e la morbilità per

frattura vertebrale e di femore sono più elevate rispetto alla femmina. La forma più comune di osteoporosi (50-70%) nel maschio è quella secondaria (ipogonadismo, alcolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento ed uso di corticosteroidi) per cui, nell'uomo, vanno sempre escluse condizioni patologiche associate all'osteoporosi<sup>10</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-33.
2. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med* 2014; 44: 37-53.
3. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 115-34.
4. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (Suppl 2): S3-11.
5. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 529-55.
6. Marcellusi A, Rotundo MA, Nardone C, et al. Osteoporosis: Economic Burden of Disease in Italy. *Clin Drug Investig* 2020; 40: 449-58.
7. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med* 2016; 129: 221.e1-10.
8. Zeytinoglu M, Jain RK, Vokes TJ. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Bone* 2017; 104: 54-65.
9. Stock H, Schneider A, Strauss E. Osteoporosis: a disease in men. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425: 143-51.
10. Uebelhart B, Uebelhart D. Epidemiologie und Behandlung der Osteoporose bei Männern [Epidemiology and treatment of osteoporosis in men]. *Ther Umsch* 2012; 69: 192-6.

Dott.ssa Anna Capozzi, Prof. Giovanni Scambia, Dott. Stefano Lello; Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:  
capozzianna@gmail.com

## Osteoporosi secondaria da glucocorticoidi (Sintesi)

**J. Pepe**

I glucocorticoidi (GC) sono ampiamente utilizzati per molte condizioni mediche e le fratture sono l'evento avverso comune più grave correlato al loro uso a lungo termine. L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP) si sviluppa in modo dose-dipendente (dosaggi uguali o superiori a 5 mg al giorno di prednisone o equivalenti), ma anche a basse dosi si può osservare un aumento del rischio di frattura da fragilità, anche entro il primo mese di trattamento<sup>1</sup>. Inoltre il rischio di frattura nei pazienti che assumono GC è precoce e dose dipendente, indipendentemente dalla via di somministrazione<sup>2</sup>. Si raccomanda lo screening per la valutazione del rischio di frattura subito dopo l'inizio del trattamento con GC<sup>1</sup>. La GIOP è mediata da molteplici meccanismi fisiopatologici indotti dai GC che determinano un'inibizione della formazione ossea e un aumento del riassorbimento osseo. La valutazione clinica della GIOP presenta potenziali insidie poiché l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) può sottostimare il rischio di frattura nei pazienti trattati con glucocorticoidi.

Molte organizzazioni scientifiche nazionali e internazionali hanno sviluppato linee guida per la valutazione del rischio di frattura e per il trattamento di pazienti a rischio di GIOP e la più recente è stata pubblicata nel 2017<sup>1</sup>. Nella GIOP il rischio fratturativo nei pazienti di età uguale o superiore a 40 anni può essere stimato grazie all'impiego dei valori di densità minerale ossea e con l'ausilio di un algoritmo del rischio di frattura (FRAX o DeFRA). I pazienti trattati con GC dovrebbero essere resi edotti della necessità di ricorrere ad un apporto adeguato di calcio e di vitamina D, nonché allo svolgimento di esercizi di ginnastica medica specifica per l'osteoporosi. Al contempo dovrebbe essere consigliata sia

l'astensione dal fumo che dall'introito eccessivo di alcol.

Il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato per i pazienti con fratture da fragilità anche per età inferiori ai 40 anni. Si raccomanda il ricorso alla terapia farmacologica anche negli uomini di età uguale o superiore ai 50 anni, nonché nelle donne in post-menopausa, in trattamento con GC >5 mg/die per un periodo di almeno 3 mesi (nota AIFA 79). Sono raccomandati sia gli agenti antiassorbimento che gli agenti con meccanismo anabolico. I bisfosfonati orali sono generalmente la terapia di prima linea per la GIOP nella maggior parte dei pazienti per la loro comprovata efficacia, buon profilo di sicurezza e basso costo. Per quei pazienti a maggiore rischio di frattura, il teriparatide dovrebbe essere considerato farmaco di prima linea, in base alla sua capacità di ridurre significativamente le fratture vertebrali rispetto ai bisfosfonati. Il denosumab rispetto ai bisfosfonati è risultato superiore nell'incrementare la densità minerale ossea femorale e lombare<sup>3</sup>. In un recente studio il teriparatide rispetto ai bisfosfonati ha mostrato una maggiore capacità di incrementare indici della microarchitettura scheletrica<sup>4</sup>.

La GIOP rimane una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica, anche se almeno parzialmente prevenibile e trattabile con le attuali opzioni terapeutiche.

### BIBLIOGRAFIA

1. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095-110.

2. Chen W, Johnson KM, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Leslie WD. Long-term effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density in older women with asthma or COPD: a registry-based cohort study. *Arch Osteoporos* 2018; 13: 116.
3. Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and Safety of First- and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz023.
4. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men:

18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1355-68.

Dott.ssa Jessica Pepe, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:  
jessica.pepe@uniroma1.it

## Algodistrofia: diagnosi e terapia

**G. Taccardo, R. De Vitis, M. Passiatore**

### **Definizione**

L'algodistrofia è una affezione dolorosa regionale a topografia non metamerica caratterizzata da dolore continuo (spontaneo e/o evocato) apparentemente sproporzionato nel tempo o nel grado rispetto a un evento traumatico noto o altra lesione. Essa può associarsi a una serie di manifestazioni locali che la caratterizzano come *Sindrome Algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)*, le cui manifestazioni cliniche (anomalie sensoriali, motorie, sudomotorie, vasomotorie e/o trofiche) hanno una predominanza distale. La sua patogenesi è multifattoriale ed è caratterizzata da fattori favorevoli di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico<sup>1</sup>.

Una diagnosi precoce e una terapia adeguata sono fondamentali per il buon esito clinico, prima che si instaurino fenomeni di neuroplasticità maladattativa e si verifichi una evoluzione verso manifestazioni distrofiche e atrofiche<sup>2</sup>.

### **Cenni storici**

La prima documentazione storica di questa sindrome risale al XVI secolo. Il medico francese Ambroise Paré descrisse un dolore anomalo e persistente in seguito a una ferita da moschetto, che rese necessaria l'amputazione dell'arto<sup>3</sup>. Tale trattamento sembra oggi assolutamente assurdo e improponibile, tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica di alcuni autori, in casi estremamente rari l'amputazione può essere l'unico trattamento possibile per un arto in cui i fenomeni maladattativi hanno compromesso irrimediabilmente sensibilità e funzione<sup>4</sup>.

Silas Weir Mitchell nel XIX secolo studiò i feriti della guerra civile americana e descrisse

per la prima volta in maniera chiara un quadro sindromico caratterizzato da dolore urente cronico localizzato distalmente a una lesione di un nervo periferico associato ad alterazioni cutanee. Tale descrizione riportata nel trattato "*Injuries of Nerves and their Consequences*" rappresenta la prima descrizione della causalgia, definita oggi come CPRS di tipo 2<sup>5</sup>.

In seguito all'avvento della Radiologia si poté effettuare la descrizione delle caratteristiche cliniche dell'algodistrofia. Paul Sudek nel 1900 descrisse l'osteoporosi acuta post-traumatica o dovuta a una patologia localizzata di altra natura, distinguendola dall'osteoporosi senile, così inquadrando un quadro modernamente definito come CPRS di tipo 1<sup>6</sup>.

Il termine algodistrofia racchiude quindi il sintomo principale (il dolore) e le manifestazioni cliniche associate (distrofia della cute, dell'osso, ecc.) che caratterizzano la sindrome<sup>1,7</sup>.

### **Il problema diagnostico**

Al di là dei casi clinicamente inequivocabili come quelli descritti da Mitchell e Sudek, l'algodistrofia presenta una serie infinita di sfumature cliniche che spesso rendono difficile la diagnosi e ritardano quindi il trattamento<sup>1</sup>.

Esiste tutt'oggi un problema di diagnosi e d'interpretazione dei segni e dei sintomi, oltre che un problema terapeutico, legato alla difficile comprensione della fisiopatologia dell'algodistrofia, soprattutto a quella di tipo 1, dato che può essere la conseguenza di qualsiasi fattore traumatico/patogenetico scatenante, e, diversamente dal tipo 2, non include per forza una lesione nervosa tra le sue cause<sup>7</sup>.

Questa confusione è testimoniata dalla grande varietà di nomi con cui la CPRS di tipo 1 viene definita sia in letteratura che nella pratica clinica oltre a quelli già usati sopra: distrofia simpatico riflessa, algoneurodistrofia, atrofia di Sudeck, distrofia riflessa neurovascolare, *Shoulder-hand syndrome*<sup>7</sup>.

La maggior parte di queste definizioni farebbero riferimento al sistema nervoso simpatico quale principale responsabile della patogenesi. Tuttavia la patogenesi è incerta ed è probabile che il simpatico non abbia un ruolo unico nella genesi della malattia.

### **Patogenesi**

Un trauma innesca un processo di neuroflogosi locale, che include edema, eritrosi, aumento della temperatura locale e sudorazione<sup>8-11</sup>.

La maggior responsività agli stimoli adrenergici dei tessuti oggetto dell'insulto traumatico li rende più sensibili alle catecolammine surrenaliche, la cui produzione a livello surrenalico è stimolata in primis come reazione immediata al trauma, e successivamente il coinvolgimento emotivo del paziente può determinare la loro produzione e un rilascio prolungato nel tempo<sup>11, 12</sup>. Con il passare del tempo il dolore diventa cronico e si instaurano meccanismi di mantenimento del dolore a livello del sistema nervoso centrale<sup>2</sup>.

Il ruolo del presunto accoppiamento fra afferenti nocicettivi e sistema nervoso centrale così come le modificazioni funzionali a livello del sistema nervoso centrale nelle strutture coinvolte negli aspetti emozionali del dolore (amigdala, giro cingolato anteriore, corteccia prefrontale) restano ancora ipotesi. Tuttavia i meccanismi della cronicizzazione del dolore sono stati ampiamente descritti<sup>13</sup>.

Il dolore cronico mantiene gli stati di iperattivazione adrenergica e di elevato coinvolgimento emotivo, alimentando il meccanismo in un circolo vizioso di stimolo

alla produzione delle catecolammine surrenaliche<sup>13</sup>.

Queste agiscono sul microcircolo locale al livello della zona colpita dal trauma e determinano l'instaurarsi vero e proprio dell'algodistrofia franca<sup>14</sup>.

I segni clinici del disturbo della funzionalità del microcircolo e del danno microvascolare sono rappresentati dall'edema, subcianosi e termotatto diminuito.

In effetti il disturbo della permeabilità vascolare alimenta l'edema interstiziale, rendendo più difficile l'apporto dell'ossigeno ai tessuti. Da qui l'acidosi locale dei tessuti che, unitamente all'ischemia tissutale cronica, determina effetti di atrofia su tutti i tessuti (osso, muscoli, articolazioni, cute). Il conseguente disuso del segmento scheletrico coinvolto alimenta ulteriormente l'atrofia<sup>1, 7</sup>.

### **Il quadro clinico**

La suddetta descrizione della patogenesi dell'algodistrofia, spiega sufficientemente il quadro clinico, che è stato descritto dalla IASP (*International Association for Study of Pain*) in tre stadi successivi<sup>15</sup>:

1. **Stadio algico**: presenza di dolore severo e localizzato e può essere accompagnato da sudorazione localizzata, crampi muscolari e rigidità articolare. All'inizio la cute appare calda e arrossata, assottigliata e disidratata e lentamente può diventare cianotica, ipotermica con brividi (cambiamenti trofici). Il paziente può avere iperidrosi.
2. **Stadio distrofico**: dolore e sudorazione più diffusa. Le unghie crescono più lentamente e diventano più lucide e affette da strie bianche; rigidità articolare e perdita di tono muscolare; episodi di severa distonia e stress psicologico causati da crampi spontanei; aumento del riassorbimento osseo, osteoporosi o osteopenia (simile alla descrizione dell'atrofia di Sudek).

3. **Stadio atrofico:** severa atrofia tissutale con perdita della massa muscolare che può diventare irreversibile.

Tale descrizione in stadi è oggi ritenuta fuorviante. Per quanto clinicamente talvolta si possa rilevare una certa consequenzialità, l'analisi statistica dei dati riportati in letteratura ci suggerisce di considerare piuttosto dei sottotipi: 1) una sindrome relativamente limitata con segni vasomotori predominanti; 2) una sindrome relativamente limitata con dolore neuropatico/anomalie sensoriali predominanti; e 3) una sindrome CRPS florida simile alle descrizioni della "classica distrofia simpatico-riflessa"<sup>16</sup>.

La caratterizzazione sulla base dei sottotipi, se fosse confermata, permetterebbe di orientare le terapie in modo più mirato<sup>1</sup>.

### **Diagnosi**

Sebbene il quadro clinico sia sufficientemente chiaro, non esistono ad oggi parametri ematochimici, criteri radiologici o score clinici multidisciplinari che permettano di effettuare la diagnosi. Pertanto la diagnosi è clinica, e si basa su criteri come dolore, anomalie sensoriali, anomalie trofiche, anomalie motorie e anomalie autonome<sup>1</sup>.

Ciò a cui possiamo fare affidamento per la diagnosi sono dei criteri. Nel tempo diversi autori si sono cimentati nella difficile scelta dei criteri per la diagnosi. Ad oggi la lista dei criteri più accreditata è stata stilata da un *consensus group* internazionale, riunitosi a Budapest (Ungheria) nel 2007<sup>17</sup>. Tali criteri, noti come "Criteri di Budapest" (CdB), derivano dalla revisione di criteri diagnostici individuati negli anni precedenti. I criteri vengono spesso riconsiderati con lo scopo di apportare delle migliorie.

Sulla base della letteratura prodotta, il gruppo internazionale dei CdB ha recentemente rivisto i criteri. Nel 2013 sono state proposte delle linee guida aggiornate per il trattamento e per la diagnosi<sup>1</sup>.

Attualmente sono suggerite due versioni dei CdB:

- una versione clinica, per aumentare il più possibile la sensibilità diagnostica con una adeguata specificità;
  1. il dolore continuo, che è sproporzionato a qualsiasi evento scatenante;
  2. deve riportare almeno un sintomo **in tre delle quattro categorie seguenti**:
    - a) sensoriale: rapporti di iperalgesia e/o allodinia;
    - b) vasomotorio: rilevazione di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria del colore della pelle;
    - c) sudomotorio/edema: rilevazione di edema e/o sudorazione cambiamenti e/o asimmetria della sudorazione;
    - d) motorio/trofico: rapporti di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
  3. deve esporre **almeno un segno** (osservato obbligatoriamente al momento della diagnosi) al momento della valutazione in due o più delle seguenti categorie;
    - a) sensoriale: evidenza di iperalgesia (alla puntura di spillo) e/o allodinia (al tocco leggero e/o alla pressione somatica profonda e/o movimento articolare);
    - b) vasomotorio: evidenza di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria;
    - c) sudomotorio/edema: evidenza di edema e/o cambiamenti nella sudorazione e/o asimmetria della sudorazione;
    - d) motorio/trofico: prove di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o

- cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
4. assenza di una diagnosi migliore per spiegare segni e sintomi.
- una versione per fini di ricerca, con un maggior equilibrio tra sensibilità e specificità:
    1. il dolore continuo, che è sproporzionato a qualsiasi evento scatenante;
    2. deve riportare almeno un sintomo **in ognuna delle quattro categorie seguenti**:
      - a) sensoriale: rapporti di iperalgesia e/o allodinia;
      - b) vasomotorio: rilevazione di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria del colore della pelle;
      - c) sudomotorio/edema: rilevazione di edema e/o sudorazione cambiamenti e/o asimmetria della sudorazione;
      - d) motorio/trofico: rapporti di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
    3. deve esporre **due o più segni** (osservati obbligatoriamente al momento della diagnosi) al momento della valutazione in due o più delle seguenti categorie:
      - a) sensoriale: evidenza di iperalgesia (alla puntura di spillo) e/o allodinia (al tocco leggero e/o alla pressione somatica profonda e/o movimento articolare);
      - b) vasomotorio: evidenza di asimmetria della temperatura e/o cambiamenti del colore della pelle e/o asimmetria;
      - c) sudomotorio/edema: evidenza di edema e/o cambiamenti nella

sudorazione e/o asimmetria della sudorazione;

- d) motorio/trofico: prove di diminuzione della gamma di movimento e/o disfunzione motoria (debolezza, tremore, distonia) e/o cambiamenti trofici (capelli, unghie, pelle);
4. assenza di una diagnosi migliore per spiegare segni e sintomi.

In effetti tali criteri diagnostici presentano alcune limitazioni importanti: mancano riferimenti a dati quantitativi (i criteri sono squisitamente clinici!), a parametri obiettivabili mediante esami strumentali e risultano essere molto inclusivi soprattutto nella "versione clinica".

### ***Indagini diagnostiche***

Sebbene non siano contemplate tra i CdB, le indagini diagnostiche vengono sempre effettuate in pazienti che soffrono di CPRS, sia per confermare un sospetto diagnostico (per esempio l'elettromiografia per obiettivare la lesione di un nervo causa di una CPRS di tipo 2), sia per escludere cause di altra natura ed escludere l'algodistrofia come diagnosi.

La teletermografia permette di rilevare arto freddo, come segno di disfunzione del microcircolo, oggettivando una rilevazione clinica<sup>18</sup>. Una semplice radiografia permette di individuare l'osteoporosi localizzata con aspetto a vetro smerigliato<sup>6</sup>. La risonanza magnetica può mostrare un edema osseo intraspongioso, segno di una infiammazione ossea. Tuttavia, per quanto la risonanza magnetica possa essere adatta alla valutazione nel tempo di un edema osseo, la sua specificità non è sufficiente per indurci a usarlo come strumento diagnostico di primo livello<sup>19</sup>. Infine la scintigrafia ossea, che mostrerà la sede di infiammazione di un segmento osseo con elevata sensibilità, ma scarsa specificità anch'essa<sup>20</sup>.

## **Terapia**

Importante nella gestione di questa sindrome è il trattamento precoce, che riduce la possibilità di progressione della malattia inizialmente. Sono trattamenti non invasivi, soprattutto di esercizi di rieducazione motoria, che stimolino la propriocezione (*mirror therapy, biofeedback*), la desensibilizzazione (per esempio i bagni di contrasto e gli esercizi propriocettivi) e il linfodrenaggio passivo (con calze o guanti elastici) e che siano effettuati anche con l'aiuto di un professionista (fisioterapista o terapeuta occupazionale). Sono appropriati trattamenti che includano terapie manuali o strumentali come il linfodrenaggio, ginnastica posturale, massaggi per il release mio-fasciale, stretching e rinforzo muscolare. Si può utilizzare anche la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) per il dolore cronico<sup>1</sup>.

Tutto ciò deve essere accompagnato da un incoraggiamento emotivo del paziente, in una alleanza terapeutica solida tra paziente e medico/terapeuta in un unico grande obiettivo: la reintegrazione graduale di un arto temporaneamente alterato nella sua funzione.

In questa prima fase terapeutica sono indicati i FANS (con la loro azione antinfiammatoria e antidolorifica) e gli oppioidi, che presi in dosi appropriate possono aiutare a controllare il dolore<sup>1</sup>.

Laddove il quadro clinico sia molto grave (per esempio a causa di una presa in carico tardiva) o il paziente sia scarsamente collaborante, sarà necessario intraprendere un trattamento che includa il coinvolgimento di altri specialisti (anestesista, psichiatra, ortopedico, reumatologo, neurologo, neurochirurgo) per l'uso di strategie farmacologiche o procedure interventistiche mirate<sup>21</sup>.

In seconda battuta possono essere presi in considerazione:

- antidepressivi e anticonvulsivi. Sono usati per trattare il dolore che ha origine da un nervo danneggiato (dolore neuropatico) come la gabapentina<sup>22, 23</sup>;
- corticosteroidi. Riducono l'infiammazione e migliorano la mobilità nell'arto colpito<sup>23</sup>;
- farmaci per la perdita ossea. Farmaci per prevenire o bloccare la perdita ossea, come neridronato, alendronato e clodronato e calcitonina<sup>23-25</sup>.

Attualmente solo il neridronato ha come indicazione autorizzata per l'uso nell'algodistrofia per via iniettiva endovena<sup>26, 27</sup>.

Infine l'anestesista/terapeuta del dolore può prendere in considerazione la stimolazione elettrica diretta del midollo spinale e pompe per farmaci intratecali<sup>28</sup>. La patologia talvolta può essere così grave da considerare persino l'amputazione dell'arto<sup>4</sup>.

## **Conclusione**

La CPRS è una patologia estremamente insidiosa nella presentazione e quando chiaramente manifesta può essere difficile da trattare.

In termini diagnostici sembra di essere ancora lontani da una soluzione definitiva, tuttavia l'interesse nei confronti di questo tema e l'importanza che esso ha nella pratica clinica, tende a migliorare la nostra attenzione nei confronti di questa difficile diagnosi<sup>1</sup>.

Gli avanzamenti terapeutici in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci potranno in futuro rendere più agevole il trattamento di questa patologia, agendo sulle sue manifestazioni cliniche e riducendo in questo modo l'alimentarsi del meccanismo patogenetico in circolo vizioso<sup>26</sup>.

L'approccio multidisciplinare è fondamentale per il trattamento delle forme avanzate e severe, per quanto una sensibilizzazione diffusa all'argomento

sicuramente ridurrebbe l'impatto sociale della patologia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013; 14: 180-229.
2. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burn trauma* 2017; 5: 2.
3. Paré A. Of the cure of wounds of the nervous system. *Collect Work Ambroise Pare*. Published online 1634.
4. Ayyaswamy B, Saeed B, Anand A, Chan L, Shetty V. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review. *EFORT open Rev* 2019; 4: 533-40.
5. Mitchell SW. *Injuries of Nerves and Their Consequences*. Philadelphia: JB Lippincott, 1872.
6. Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir* 1900; 62: 147-56.
7. Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin cases Miner bone Metab Off J Ital Soc Osteoporosis, Miner Metab Skelet Dis* 2015; 12: 4-10.
8. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 235-9.
9. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 2179-84.
10. Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with complex regional pain syndrome. *Neurosci Lett* 2004; 359: 163-6.
11. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 2008; 437: 199-202.
12. de Mos M, Huygen FJPM, Stricker CBH, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain* 2009; 142: 218-24.
13. Urban MO, Gebhart GF. Central mechanisms in pain. *Med Clin North Am* 1999; 83: 585-96.
14. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth* 2019; 123: e424-33.
15. Staats PS. *Bonica's Management of Pain*. *Anesthesiology* 2002; 97: 530.
16. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002; 95: 119-24.
17. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326-31.
18. Pérez-Concha T, Tijero B, Acera M, Fernández T, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC. Usefulness of thermography in the diagnosis and classification of complex regional pain syndrome. *Neurologia* 2020; 0213-4853(20)30337-6.
19. Boks SS, Vroegindewij D, Koes BW, Hunink MGM, Bierma-Zeinstra SMA. Follow-up of occult bone lesions detected at MR imaging: systematic review. *Radiology* 2006; 238: 853-62.
20. Cheon M, Kang HJ, Do KH, Yang HS, Han EJ, Yoo J. Diagnostic Performance of Three-Phase Bone Scintigraphy and Digital Infrared Thermography Imaging for Chronic Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021; 11: 1459.
21. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol* 2019; 30: 16-25.
22. Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain* 2016; 13: 156-63.
23. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with

- complex regional pain syndrome. Cochrane database Syst Rev 2013; 4: CD009416.
24. Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? Clin Exp Rheumatol 2014; 32: 451-4.
  25. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. Joint Bone Spine 2017; 84: 393-9.
  26. Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ther Adv Musculoskelet Dis 2021; 13: 1759720X211014020.
  27. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 534-42.
  28. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. Cochrane database Syst Rev 2016; 7: CD004598.

Dott. Giuseppe Taccardo, Dott. Rocco De Vitis, Dott. Marco Passiatore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:  
giuseppe.taccardo@policlinicogemelli.it

## Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) **«Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».**

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

**Testi. I lavori redatti in formato elettronico (Word)** dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: [lancisi@aruba.it](mailto:lancisi@aruba.it)) **entro il giorno della Seduta** e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

**I Moderatori dei Simposi dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato**, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

**Abbreviazioni e simboli.** Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici,

matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

**Bibliografia.** Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente senza parentesi*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

*Citazioni da riviste:* 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

*Citazioni da libri ed altre monografie:* 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* OcL 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

**Tabelle e figure.** Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

