

Volume LXVI - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2021-2022 307° DALLA FONDAZIONE

2021-2022

N. 1
Gennaio
Marzo
2022

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur effigies
Anno si qua mentem pingere ad
Constitio eloquio medica quantum eminet arte
Docera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademia.lancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2021-2022: 307° dalla fondazione

Vol. LXVI - n. 1 - Gennaio - Marzo 2022

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

Seduta Inaugurale

09 novembre 2021

- Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 307° Anno Accademico
L. Gasbarrone I-1
- Prolusione. Storia della Medicina Trasfusionale: da Landsteiner al sogno del sangue artificiale
M.Montanari I-6
-

Seduta commemorativa

16 novembre 2021

- Commemorazione del Prof. Bruno Domenichelli
M.Castagneto I-16
- Commemorazione del Prof. Fabrizio Soccorsi
A. Pellicelli I-18
- Commemorazione del Prof. Attilio Voglino
C. Angelo I-20
-

Simposio

30 novembre 2021

Diagnostica per immagini in Pronto Soccorso durante la pandemia COVID-19

Moderatore: Michele Galluzzo

- Impatto e criticità organizzative della pandemia sulla diagnostica per immagini in DEA
di II livello nelle diverse fasi della pandemia
R. Ferrari, M. Trinci, E. Guglielmelli, D. Orazi, F. Medici, M. Galluzzo I-22
- Il polmone del paziente Covid in urgenza
M. Trinci, R. Stefanucci, A. Garipoli, A. Galluzzo, M. Galluzzo I-29
- Imaging nel post COVID-19
S. Ianniello, F. Di Stefano I-39
-

Conferenza

14 dicembre 2021

**100 anni di storia della terapia insulinica (1921-2021), il racconto.
E l'evoluzione della terapia insulinica con le altre innovazioni
terapeutiche nel diabete** I-42

R. Giordano

Simposio

11 gennaio 2022

Ossigeno-Ozono Terapia: campi d'applicazione

Moderatori: Riccardo Barchetta, Raffaele D'Alterio

Ossigeno-Ozono Terapia: cos'è I-60
R. D'Alterio

Siamo di fronte ad una rivoluzione terapeutica? I-66
M. Franzini

L'ernia discale e la patologia osteo-articolare I-71
G. Dequerquis

Ossigeno-Ozono terapia nella Malattia da Virus SARS-CoV2 e nel post COVID I-73
S. R. David

Conferenza

18 gennaio 2022

**50 anni di prevenzione cardiovascolare: dalle carte del rischio
allo score poligenico e alla prevenzione di precisione** I-80

A. Boccanelli

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 307° Anno Accademico.

L. Gasbarrone

Accademici, Soci, Signore e Signori, inauguriamo questa sera il 307° Anno Accademico della Accademia Lancisiana.

Come da tradizione iniziamo l'Anno Accademico con la Seduta Inaugurale. Siamo finalmente di nuovo riuniti qui, in presenza nella nostra Sede, dopo un anno e mezzo trascorso tra l'iniziale inevitabile sospensione dell'attività e la ripresa in modalità web da remoto a causa dell'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia COVID-19. Purtroppo siamo ancora in una situazione di precarietà; nonostante il periodo più buio sembra essere alle nostre spalle, non possiamo considerarci fuori dal pericolo e permetterci di abbassare la guardia. Speriamo quindi di continuare a vederci qui in presenza.

Saluto tutti i presenti in Aula e le personalità che hanno inviato la loro adesione.

Vi riassumo come di consueto l'attività dello scorso *Anno Accademico 2020-2021*, che, come detto, si è svolta completamente in modalità web.

Il 10 novembre 2020 l'Anno Accademico è stato inaugurato con la Prolusione sul tema *"La Medicina nella 'Commedia' di Dante: luoghi, motivi, funzioni"* tenuta dal Prof. Marcello Carlino, già Docente di Letteratura Italiana Contemporanea presso l'Università di Roma "Sapienza", cultore di Dante e della Divina Commedia e autore di numerose opere sull'argomento tra cui "Mostri, diavolerie,

espressionistiche vedute d'inferno nella Commedia di Dante", "Arti a convito nella Commedia di Dante" "La similitudine nell'architettura della Commedia di Dante", "La funzione e il valore della metamorfosi nella Commedia di Dante".

Come sapete il 2021 è stato dichiarato *"anno di Dante Alighieri"*: si sono celebrati i 700 anni dalla sua morte, pertanto l'Accademia, quale istituzione storica, ha voluto rendere omaggio al padre della lingua italiana nella giornata di apertura dell'Anno Accademico, occasione nella quale vengono normalmente trattati argomenti non solo di carattere strettamente medico ma anche di cultura e di attualità. Il Ministero della Cultura ha istituito un Comitato Nazionale per la celebrazione dei 700 anni dalla morte di Dante Alighieri, ed è *stato concesso all'Accademia Lancisiana il patrocinio* per questa Seduta Inaugurale.

Come di consueto si è tenuta la Seduta Commemorativa dedicata a Soci e Accademici scomparsi nel precedente Anno Accademico; si sono poi svolte 19 Sedute Scientifiche, nell'ambito delle quali si sono tenute 12 Conferenze, 9 Simposi e un *Corso ECM sul tema "Patologie ossee di interesse internistico"*. Inutile dire che particolare interesse è stato dato durante l'anno al tema della *pandemia COVID-19*, argomento sul quale si sono concentrate più sedute scientifiche:

- in occasione della 3° Seduta Scientifica il Dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE che conduce ricerca indipendente e che, in questo periodo, si è particolarmente impegnata nella reportistica quotidiana e di medio/lungo periodo, ha tenuto una Conferenza sul tema *“COVID-19: passato, presente e futuro”*;
- il Simposio in 2 giornate sul tema *“Cuore Polmone 2020-2021: le patologie cardiorespiratorie gravi SARS, Cov-2 e non solo”* organizzato dai nostri Accademici Professori Giuseppe Munafò e Giovanni Minardi;
- la Conferenza del nostro Accademico Prof. Francesco Belli *“COVID-19: identikit di un virus”*;
- il Simposio *“Pandemia COVID-19: facciamo il punto su...”* a cui sono intervenuti il Dott. Nino Cartabellotta della Fondazione GIMBE e la Prof.ssa Maria Rosaria Capobianchi, il Prof. Nicola Petrosillo e il Prof. Giuseppe Ippolito dell'INMI Spallanzani di Roma.

Il 13 aprile 2021 in occasione della Celebrazione della *“Settimana per la Cultura”*, l'Accademia ha organizzato la tradizionale giornata dedicata alla Cultura con lo svolgimento di 5 Conferenze su argomenti di cultura e di storia della medicina. Il 20 aprile 2021 si è svolta la Cerimonia per l'assegnazione del *“Premio Giovanni Maria Lancisi”* per l'Anno Accademico 2019-2020, con la presentazione delle 5 Tesi di Laurea da parte dei vincitori. Come sapete il *“Premio Giovanni Maria Lancisi”* viene bandito ogni anno dal 2017 in collaborazione con le Università romane *“Sapienza”* e Poli satelliti, Tor Vergata, Campus Biomedico, Cattolica.

Come vi ho già detto, a causa dell'emergenza sanitaria e in ottemperanza alle disposizioni emanate per contrastare il diffondersi della pandemia da COVID-19, tutti gli Eventi in calendario si sono svolti in modalità web su piattaforma Zoom e con

pubblico accesso, come è consuetudine dell'Accademia. Per favorire la partecipazione all'attività istituzionale, le videoregistrazioni delle Sedute sono state pubblicate sul sito dell'Accademia. Abbiamo potuto constatare che la partecipazione alle sedute in questa modalità è stata molto più consistente rispetto alla abituale presenza qui in sede, con punte di oltre 100 partecipanti per alcune sedute che riguardavano l'attualità della pandemia. Per questo motivo, anche se ora è possibile essere presenti qui in aula, garantendo il distanziamento, abbiamo pensato di continuare l'attività sia con modalità in presenza che da remoto, per permettere un maggior numero di *“presenze”* comunque: va considerato che la nostra città purtroppo non permette facili spostamenti, per cui molti, pur di poter partecipare, preferiscono farlo dalla loro scrivania, consapevoli di dover rinunciare allo scambio di idee dal vivo, che è tutt'altra cosa!

Nel corso dello scorso anno l'Accademia ha concesso il patrocinio agli Eventi *“Premio Eccellenze in Sanità”* VI Edizione organizzato dalla Fondazione San Camillo-Forlanini, che si è tenuto il 21 settembre 2021 presso il Museo Nazionale Etrusco di Villa Giulia e al *“Reumameeting Corso ECM Patologie Ossee di Interesse Internistico”* presieduto dal Prof. Giovanni Minisola, Presidente Emerito della Società Italiana di Reumatologia e nostro Consigliere, che si è svolto il 12 ottobre 2021 presso la Sede dell'Accademia.

Passiamo ora ad illustrare in sintesi il Calendario del presente *Anno Accademico 2021-2022*, che inauguriamo questa sera: oltre alla odierna Seduta Inaugurale, prevede la Seduta Commemorativa, 14 Sedute Scientifiche, la Giornata per la Celebrazione della Settimana della Cultura, in occasione della quale si terranno 3 Conferenze su argomenti storico-culturali e sarà conferito il *“Premio Lancisi”*, rivolto ai neolaureati delle Facoltà di Medicina e Chirurgia delle Università romane Autori delle Tesi di Laurea

selezionate, i quali saranno invitati a esporle in aula, riceveranno il relativo attestato e l'iscrizione gratuita per 3 anni all'Accademia Lancisiana. Il calendario prevede inoltre 2 Corsi ECM *"Cuore Polmone 2020-2021. Le patologie cardiorespiratorie gravi"* organizzato dai Professori Giovanni Minardi e Giuseppe Munafò e *"Esperienza di un COVID Hospital: aspetti organizzativi e clinico assistenziali"* organizzata dal Dott. Giuseppe Baccaro. Sempre sull'argomento COVID-19 saranno ancora dedicate due Sedute, il 25 gennaio 2022 con i Professori Giovanni Gasbarrini e Antonio Gasbarrini, e il 5 aprile 2022 con l'Accademico Prof. Francesco Belli.

Le registrazioni degli Eventi saranno disponibili sul sito istituzionale. Per la partecipazione in presenza sarà necessario essere in possesso del *green pass* e attenersi al *"Protocollo di prevenzione emergenza epidemiologica COVID-19"* di cui ci siamo dotati recependo le disposizioni governative relative alle misure di prevenzione della diffusione dell'infezione da Sars-Cov-2 da adottare sia negli ambienti di lavoro, per il personale che opera nell'Accademia Lancisiana, sia nei luoghi della cultura per quanto riguarda il pubblico che accede ai locali adibiti ad Aula Convegni e Biblioteca.

È continuata l'attività editoriale con la pubblicazione della Rivista trimestrale *"Atti della Accademia Lancisiana"*, che costituisce il documento della nostra Attività Scientifica. Sono stati pubblicati i primi 3 numeri dell'annata 2020-2021 ed è in corso di pubblicazione il numero 4. Vi ricordo che dall'anno 2016 la Rivista è mutata da Periodico a stampa a periodico telematico e viene pubblicata esclusivamente online all'indirizzo www.attidellaaccademialancisiana.it, accessibile direttamente o attraverso il link sul sito della Accademia. Ne è Direttore il nostro Accademico prof. Franco Salvati, mentre la Segreteria ne cura la pubblicazione e la diffusione. Nella nostra Biblioteca viene conservato l'archivio dei Volumi a stampa (il

Vol. 1 della Vecchia Serie risale all'anno 1880) e una copia cartacea dei fascicoli pubblicati online, mentre dal sito della Rivista è possibile scaricare e stampare sia i fascicoli per intero che i singoli articoli. Sul sito della Accademia inoltre sono presenti l'indice dei lavori pubblicati dal 1957, anno di inizio della Nuova Serie e gli Articoli pubblicati dal 2006 al 2015.

Continua anche l'attività della *Biblioteca*, che ha una collezione di circa 12.000 volumi di argomento medico, molti dei quali antichi, di alto pregio e di rilevante valore documentale. La Biblioteca è aperta al pubblico e fruibile dagli utenti esterni tramite i servizi delle biblioteche moderne, i cataloghi di pubblico accesso, la fornitura a distanza di documenti, la consultazione da remoto di interi Volumi in formato digitale. Il patrimonio bibliografico si incrementa costantemente grazie a lasciti e donazioni che sono in corso di catalogazione nel catalogo on line del Servizio Bibliotecario Nazionale e si intende completare l'acquisizione delle nuove collezioni e, compatibilmente con la disponibilità di risorse, provvedere alla sistemazione delle scaffalature e all'ampliamento degli spazi dedicati ai Volumi. Recentemente, grazie alla collaborazione della Biblioteca Universitaria Alessandrina, si è proceduto alla *migrazione su un nuovo server del software delle immagini digitalizzate dei libri di Medicina del 1500 presenti in Biblioteca*, che ora è nuovamente fruibile e accessibile pubblicamente dal Sito Istituzionale. La Biblioteca è ora dotata di un *Regolamento che disciplina le modalità di accesso e di utilizzo dei servizi*, consultabile sul sito.

L'Accademia Lancisiana è tra gli *Istituti Culturali sottoposti al controllo del Ministero della Cultura*, settore disciplinato dalla Legge 534 del 1996. In seguito alla recente riorganizzazione del MIC le competenze degli Istituti Culturali sono state trasferite dalla precedente Direzione Generale Biblioteche e Istituti Culturali, diretto dalla dott.ssa Paola

Passarelli, alla Direzione Generale Educazione, Ricerca e Istituti Culturali diretta dal dott. Mario Turetta, presso il Servizio Istituti Culturali il cui dirigente è il dott. Antonio Tarasco. L'Accademia ha beneficiato continuativamente dall'anno 2003, con la sola eccezione del triennio 2012-2014, del contributo ordinario dello Stato, a cui sono ammesse le Istituzioni in possesso dei requisiti, tramite l'inserimento nell'apposita tabella emanata dal Ministero e sottoposta a revisione ogni tre anni. Purtroppo per il triennio in corso 2021-2023 l'Accademia non è stata inclusa nella tabella degli Enti beneficiari del contributo, sebbene rispetto al triennio precedente ci sia stato un incremento notevole delle risorse stanziare dal Ministero che ha permesso di concedere ad alcuni Enti contributi con aumento finanche dell'920%! Su 210 Istituzioni ammesse, 62 risultano essere di nuova iscrizione, 148 risultano già presenti nella tabella precedente 2018-2020, rispetto alla quale solo 7 Enti, tra cui l'Accademia, sono rimasti esclusi. *Tutto questo è stato oggetto di formale richiesta di chiarimenti da parte dell'Accademia, inoltrata a tutti gli organi ministeriali addetti fino al Ministro della Cultura.* Auspichiamo di essere riammessi nella tabella del prossimo triennio in modo da continuare a ricevere questo contributo, fondamentale per garantire l'attività istituzionale. In compenso, per così dire, per quest'anno abbiamo ottenuto il contributo annuale dello Stato (art. 8 della stessa Legge) destinato agli Enti non inseriti in tabella, avendo presentato in via cautelare istanza al Ministero per questo contributo che tuttavia non è sufficiente a coprire le spese di bilancio e non assicura una continuità di introiti pari a quello erogato agli Enti ammessi nella tabella triennale. Inoltre quest'anno beneficeremo di un ulteriore finanziamento essendo stati inclusi tra gli Istituti Culturali destinatari di contributi del Ministero previsti da leggi speciali; pertanto al momento contiamo di poter disporre delle risorse necessarie per proseguire la nostra attività.

L'Accademia è Ente con personalità giuridica, quindi può ricevere donazioni detraibili dai redditi. Inoltre è *iscritta nell'Elenco permanente degli Enti del Volontariato ammessi al 5‰ della Agenzia delle Entrate*, per la cui iscrizione definitiva nell'anno 2018 è stato necessario modificare lo Statuto per adeguarlo alla normativa degli Enti del Terzo Settore, che sarà a breve formalizzata con l'iscrizione della Accademia nel relativo registro (RUNTS). Grazie alle donazioni del 5‰ per l'anno finanziario 2020 ci sono stati erogati circa € 5.150,00, pertanto ringrazio tutti coloro che hanno voluto devolvere il loro contributo alla Accademia e spero che siano sempre più numerosi. Inoltre per l'anno 2021, con riferimento al periodo d'imposta 2020, è stato possibile destinare all'Accademia anche il 2‰ del reddito, essendo stati ammessi nell'apposito elenco delle associazioni culturali istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri. Con questi introiti contiamo di poter coprire le spese straordinarie necessarie all'adeguamento tecnologico delle apparecchiature audiovisive della sala, ormai obsolete.

Per rimanere in tema di contributi invito gli iscritti che non sono in regola con le quote sociali a regolarizzare in breve tempo la loro posizione amministrativa in modo da assolvere a un compito che, come molte Società scientifiche scrivono nel loro Statuto, costituisce un "*dovere morale*" di tutti i Soci, oltre a rappresentare uno dei principali introiti da cui l'Accademia trae i suoi mezzi finanziari. Periodicamente viene effettuato un controllo amministrativo e i soci morosi vengono dichiarati, come da Statuto, decaduti. Con l'occasione ricordo a tutti che ora è possibile pagare la quota direttamente in sede con carta di credito su POS o attraverso bonifico bancario, non più con bollettino postale poiché il c/c postale, poco utilizzato, è stato chiuso.

L'Accademia opera in base alla normativa europea in materia di protezione

dei dati, GDPR 679/2016, e alle disposizioni in materia di fatturazione elettronica introdotte dalla legge di Bilancio 2018.

Dal 2017 è in corso una revisione e aggiornamento dell'Atto di Convenzione che regola i rapporti con la ASL Roma1.

Ringrazio i componenti del Consiglio Direttivo in carica per il loro lavoro, il Vice Presidente Prof. Giovanni Minardi, i Consiglieri Proff. Pier Luigi Antignani, Raoul Borioni, Andrea Onetti Muda, Giovanni Minisola, Pietro Ortensi, Giuseppe Visco e il Segretario Prof. Giuseppe Maria Ettore. Un particolare ringraziamento alla dott.ssa Simonetta Buttò, rappresentante del Ministero della Cultura nel nostro Consiglio Direttivo, sempre vicina e disponibile a proporre soluzioni per i problemi dell'Accademia.

Ringrazio l'Ufficio di Segreteria, la dott.ssa Valentina Carelli, per il lavoro che svolge, la sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, per la sua costante collaborazione "da remoto" e tutti coloro che partecipano attivamente alla vita della Accademia. Devo purtroppo in questa occasione rendervi partecipi di un triste evento che recentemente ha lasciato tutti noi

sconvolti. Come avrete visto, Luca Perrone, il nostro tecnico di sala da oltre 20 anni, non è più con noi: Luca era stato sconvolto da un grave evento familiare, ma è stato purtroppo vittima di una città che ormai in molte occasioni si rivela solo violenta, che non ammette più umanità e comprensione come privilegi degli esseri umani, che è cieca di fronte al malessere profondo delle persone. A Luca va il nostro profondo affettuoso ricordo, alla sua famiglia la nostra vicinanza in questo momento di estrema tristezza.

Torniamo ora alla nostra seduta inaugurale, la cui parte più importante è costituita dalla Prolusione su "*Storia della Medicina Trasfusionale: da Landsteiner al sogno del sangue artificiale*" che sarà tenuta dal Dott. Mauro Montanari, Direttore della UOC di Medicina Trasfusionale presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

Ringrazio tutti Voi per essere intervenuti questa sera e Vi aspetto puntualmente alle prossime sedute in calendario, speriamo in presenza!

Laura Gasbarrone
Presidente della Accademia Lancisiana

Prolusione. Storia della Medicina Trasfusionale: da Landsteiner al sogno del sangue artificiale

M. Montanari

Introduzione

La trasfusione di sangue, cioè il trasferimento di sangue dalla circolazione di un individuo a quella di un altro per scopi terapeutici pratici, è di origine relativamente recente. Sebbene sia diventata una procedura medica di routine solo durante e poco dopo la II guerra mondiale, il concetto della trasfusione di sangue ha una storia molto più lunga. Lo sviluppo della Medicina Trasfusionale è stato in una certa misura parallelo e in molti casi la conseguenza degli sviluppi in altre scienze.

Poiché gli esseri umani devono aver riconosciuto nel tempo che la perdita di sangue era spesso associata a debolezza e morte, le origini della trasfusione di sangue si basano sull'idea tradizionale che il sangue sia la "*forza vivente*" del corpo. Un esempio pratico di questo è stato dato da alcuni Greci e Romani che si sono suicidati "*aprendo una vena*". Probabilmente come risultato, si credeva che il sangue avesse numerose proprietà misteriose tra cui quella di trasportare le caratteristiche mentali e fisiche di una persona. I primi tentativi di sostituire il sangue perso comportavano il consumo di sangue da parte del paziente preferibilmente da una persona o da un animale giovane, sano e in forma.

Primi riferimenti all'uso del sangue

I primi riferimenti riguardanti l'uso del sangue a scopi "*medicinali*" normalmente comportavano la rimozione di sangue vecchio o "*cattivo*" e la sua sostituzione con qualcos'altro. Nel 7° libro delle Metamorfosi, Ovidio descrive come Medea, la moglie di Giasone (degli Argonauti) rese di nuovo giovane il suocero Aeson rimuovendo il sangue dalle sue vene e sostituendolo con un elisir.

Plinio il Vecchio ha descritto come gli spettatori si siano precipitati nell'arena per bere il sangue dei gladiatori morenti. Queste persone credevano che le qualità di forza e coraggio dei gladiatori fossero presenti nel sangue e potessero essere trasmesse bevendolo. La situazione apparentemente divenne così grave che nel 193 d.C. Settimo Severo emise un decreto che proibiva la pratica.

In quest'epoca Galeno, un importante medico, chirurgo e filosofo romano e uno dei ricercatori medici più esperti dell'antichità, consigliò che bere il sangue di una donnola o di un cane fosse una cura per la rabbia. La comprensione di Galeno dell'Anatomia e del ruolo del sangue si basava principalmente sulle sue dissezioni di animali, ma fu influenzata dalla teoria dell'"*umorismo*" di Ippocrate, che affermava che il corpo era pieno di quattro sostanze di base, chiamate umori, che sono in equilibrio in una persona sana, ma un deficit o un eccesso di qualcuno era la causa di tutte le malattie e disabilità. I quattro umori erano bile nera, bile gialla, catarro e sangue, ognuno dei quali poteva aumentare o diminuire nel corpo (così come il flusso e il riflusso intorno al corpo) a seconda della dieta o dell'attività, influenzando la personalità e la salute fisica della persona. Questa teoria e gli insegnamenti di Galeno influenzarono la pratica medica occidentale per oltre mille anni.

Gli albori della trasfusione di sangue: l'epoca pre-Landsteiner

Papa Innocenzo VIII

L'inizio della trasfusione di sangue si fa risalire al XV secolo quando a Roma sul soglio pontificio siede Papa Innocenzo VIII. In quei

giorni Sua Santità subisce un colpo apoplettico cadendo in uno stato comatoso ed i medici accorsi al suo capezzale disperano ormai di salvarlo.

Tra loro si fa avanti un medico ebreo che memore, forse, degli insegnamenti del contemporaneo Marsilio Ficino che nel suo libro *"De le tre vite"* riteneva che la pratica di bere il sangue di giovani aiutasse gli anziani ad acquisire vitalità, propone di tentare di trasfondergli sangue prelevato appunto da giovani fanciulli. Vengono presi tre fanciulli ed in sequenza il loro sangue prelevatogli dalle braccia viene somministrato al pontefice morente. Il risultato fu la morte dei tre giovanetti e del Papa che mai si riprese dall'ictus. Nonostante ci siano nella letteratura numerosi riscontri a questo episodio, nessun autore riporta una descrizione precisa del metodo impiegato.

In definitiva quello che possiamo desumere dai resoconti dei vari autori è che fu assai improbabile che tale pratica fu messa realmente in atto considerato anche che la Medicina dell'epoca non era ancora in possesso delle necessarie conoscenze di Anatomia e Fisiologia umana. Probabilmente dobbiamo intendere questo episodio come una semplice somministrazione per bocca di una sorta di pozione costituita da un miscuglio di sostanze più o meno medicamentose a cui era stato aggiunto sangue di provenienza umana.

Dopo l'incidente che coinvolse Papa Innocenzo VIII, ci sono pochi riferimenti riguardanti la somministrazione di sangue fino all'inizio del XVII secolo, quando fu fatta una scoperta fondamentale per il successivo sviluppo della trasfusione di sangue: la teoria della circolazione del sangue.

William Harvey

Il medico inglese William Harvey (1578-1657), che studiò medicina a Padova e poi lavorò al St Bartholomew's Hospital di Londra, fu la prima persona a descrivere in dettaglio che il sangue scorreva attraverso

una circolazione sistemica dei vasi sanguigni in una direzione, pompato attraverso il corpo dal cuore. Prima di questa scoperta, si credeva che il sangue "*lavasse*" avanti e indietro nei vasi come "*le maree del mare*". Harvey tenne conferenze sul tema della circolazione sanguigna per un certo numero di anni e alla fine pubblicò le sue scoperte in un libro intitolato *'De Motu Cordis'* nel 1628. Senza la conoscenza della circolazione sanguigna, si ritiene probabile che i riferimenti alla trasfusione di sangue debbano essere considerati nel migliore dei casi discutibili.

Le scoperte di Harvey avviarono notevoli speculazioni riguardanti non solo la possibilità della trasfusione di sangue, ma anche l'infusione di altri farmaci o pozioni. Si ritiene infatti improbabile che Harvey abbia usato la trasfusione di sangue in relazione alla sua pratica medica, anche se ci sono prove che per testare le sue teorie abbia pompato acqua attraverso la circolazione di un uomo morto.

Richard Lower

Nel 1669 Richard Lower (1631-1691) descrive il primo esperimento di sostituzione totale di sangue su due cani grazie alla tecnica da lui ideata basata sul collegamento (anastomosi) tra una arteria ed una vena. In particolare, afferma di essere stato il primo a praticare con successo la trasfusione di sangue il 15 febbraio 1665¹.

L'idea gli venne osservando ad Oxford medici che erano soliti iniettare nelle vene dei malati diversi medicinali. Non essendogli riuscito, nei primi tentativi, di trasfondere sangue dalla giugulare di un cane in quella di un altro, per la veloce coagulazione del sangue venoso, ebbe l'intuito di utilizzare la carotide del donatore riuscendo in tal modo nell'intento.

Il 23 novembre 1667 Lower, in collaborazione con il collega King esegue, a solo scopo dimostrativo, una trasfusione su un uomo sano, certo Arturo Coga,

compensato con una ghinea. Previo salasso di circa 20 cc di sangue, i due medici inglesi trasfusero al volontario 30 cc di sangue prelevato dalla carotide di un agnello; l'uomo reagì talmente bene alla trasfusione che volle essere sottoposto ad una seconda trasfusione che gli fu praticata il 12 dicembre del medesimo anno non accusando altro disturbo se non un po' di febbre.

Jean Baptiste Denis

Jean Baptiste Denis (1643-1704) nel 1667 pubblica una lettera su due esperienze di trasfusione fatte sugli uomini. Denis aveva sviluppato una tecnica trasfusionale propria che, a differenza di quella messa a punto da Lower e King in Inghilterra, non prevedeva il sacrificio dell'animale donatore. Alle 5 del mattino del 15 giugno 1667 Denis prelevò ad un ragazzo tre once di sangue e gliene trasfuse tre volte tanto di agnello. Alle 10 il ragazzo volle alzarsi perché si sentiva bene; alle 16 presentò una lieve epistassi che non ebbe alcuna conseguenza. Anche la seconda trasfusione compiuta su un uomo di 45 anni non ebbe effetti collaterali. Il buon esito di questi due esperimenti fu sufficiente a Denis per rivendicare il fatto di avere effettuato la prima trasfusione umana di successo.

Il primo insuccesso nelle sue esperienze sull'uomo avvenne nel 1667 quando effettuò una trasfusione al primo ministro del Re di Svezia da tre settimane malato di "*flusso enterico ed epatico*" ed in condizioni assai gravi. Dopo la trasfusione di sangue di vitello l'infermo si sentì meglio ma nel giro di 24 ore le sue condizioni peggiorarono rapidamente fino alla morte.

Il successivo paziente che Denis sottopose a trasfusione nel dicembre del 1667 si chiamava Gollier ed era affetto da gravi turbe psichiche. Dopo aver mostrato chiari segni di una violenta reazione immunitaria in corso, dette però evidenti segni di miglioramento. Ma già dopo qualche giorno le condizioni degenerarono al punto che spinsero la moglie a richiedere un nuovo intervento di Denis. Durante questo nuovo

trattamento (secondo Denis prima che esso fosse effettuato), Gollier ebbe una crisi e morì di lì a poco. Denis fu accusato di omicidio e la vicenda esitò in un processo dal quale fu tuttavia liberato da ogni accusa.

La vicenda ebbe vasta risonanza e determinò un grave contraccolpo alla prosecuzione degli esperimenti sulla trasfusione anche perché si verificò in un momento in cui, soprattutto in Francia, era molto attiva una corrente di pensiero ad essa fortemente contraria. Sta di fatto che il 17 aprile 1668 la corte penale di Parigi emise decreto di proibizione in Francia della trasfusione di sangue in assenza di speciale autorizzazione della Facoltà di Medicina di Parigi. La notizia giunse anche a Londra, dove i membri della Royal Society cessarono i propri esperimenti, subito imitati praticamente dalla maggioranza dei ricercatori europei.

Dalla fine del 1600 e per tutto il 1700 la trasfusione di sangue, di cui un tempo inglesi e francesi si disputavano la paternità, non venne più praticata e fu anzi screditata dalla maggioranza delle istituzioni scientifiche. Solo pochi esempi di sperimentazione sopravvissero, ma mai più all'interno di un'attività organizzata e continua.

Si arriva quindi verso la fine del 1700 quando si verifica una ripresa degli esperimenti dapprima in forma isolata poi, soprattutto in virtù dei primi convincenti successi, sempre più in forma diffusa.

James Blundell

James Blundell (1790-1878), noto medico, fisiologo e uno degli eccezionali ostetrici del suo tempo, è accreditato non solo per aver riaperto l'interesse per le trasfusioni di sangue nel secondo decennio del XIX secolo e fornendogli "*una parvenza di un approccio razionale*", ma fu anche la prima persona a trasfondere il sangue umano. Molti infatti considerano Blundell come "*il padre delle moderne trasfusioni di sangue*".

La data storica della prima trasfusione documentata di sangue umano è il 22 dicembre 1818. La procedura fu pubblicata nel 1819 con il titolo "*Alcuni resoconti di un caso di vomito ostinato in cui fu fatto un tentativo di prolungare la vita con l'iniezione di sangue nelle vene*". Questo caso di studio descrive come Blundell, con l'aiuto del chirurgo Henry Cline, trasfuse un uomo con '*scirrhoty of the pylorus*' (carcinoma gastrico). Quando fu visto per la prima volta da Blundell, il paziente era vicino alla morte. Circa 14 onces di sangue vennero trasfuse con siringa in piccole quantità da diversi donatori a intervalli di circa cinque minuti. Nonostante un temporaneo miglioramento delle sue condizioni, il paziente morì due giorni dopo.

Nell'agosto del 1825 Blundell viene urgentemente convocato al capezzale di una paziente di un suo collega, il Dott. Waller. La donna ha appena partorito ed è in preda ad una forte emorragia. Waller, a conoscenza dell'impegno di Blundell nel campo della trasfusione di sangue, gli chiede di mettere in pratica questa tecnica sulla donna destinata altrimenti a morte certa.

Blundell esegue la trasfusione prelevando 4 onces di sangue dalla vena del braccio del marito ed immettendolo nella vena del braccio della moglie utilizzando un dispositivo di sua invenzione che chiamò "*gravitator*" che consisteva in un imbuto, una pompa per raccogliere il sangue dei donatori e una siringa per iniettarlo nelle vene dei pazienti durante la trasfusione indiretta.

Di questa esperienza Waller ne fece un articolo scientifico che venne pubblicato nell'ottobre dello stesso anno²: esso rappresenta il primo caso di trasfusione interumana coronata da successo.

Tra il 1818 e il 1829 Blundell ed i suoi colleghi eseguirono complessivamente dieci trasfusioni di sangue delle quali soltanto quattro ebbero successo. Di queste ultime, oltre al caso descritto prima, una venne

praticata su un'altra giovane donna, anch'essa con grave emorragia post partum in atto; di questo caso venne pubblicato un articolo sulla rivista *The Lancet* nel 1829³.

Blundell con i suoi esperimenti diede nuovo impulso allo studio della trasfusione di sangue e per tutto il secolo XIX si assiste ad un rifiorire di teorie e di invenzioni di strumentazioni sempre più innovative; a tutti era ben chiaro tuttavia che molti punti oscuri lastricavano ancora la strada che doveva condurre verso l'esecuzione in sicurezza di una tecnica che già allora, a dispetto di tutti i limiti che ancora presentava, aveva dato prova delle sue importanti potenzialità in campo terapeutico.

Karl Lansteiner e la scoperta dei gruppi sanguigni

Il 1901 rappresenta una tappa fondamentale per la trasfusione di sangue perché è in questo anno che, per merito degli studi compiuti dall'austriaco Karl Landsteiner, vengono scoperti i gruppi sanguigni e la loro compatibilità relativa. Questa fondamentale scoperta dava quindi una razionale spiegazione ai decessi che, numerosi, si verificavano dopo una trasfusione di sangue (animale-animale, animale-uomo, uomo-uomo). Nel suo libro⁴ spiega come gli insuccessi erano conseguenza della incompatibilità di alcuni gruppi sanguigni che ora si potevano preventivamente conoscere e confrontare. Karl Landsteiner scoprì che ciascun uomo possiede un particolare tipo di sangue ed i diversi tipi identificati vennero chiamati: gruppo 0 (zero), gruppo A, gruppo B.

In quel periodo venne aggiunto un nuovo gruppo sanguigno ai tre descritti da Landsteiner. Questo venne denominato AB quando fu scoperto da Alfred von Decastello ed Adriano Sturli (1873-1964) nel 1902⁵.

Adriano Sturli nacque a Trieste nel 1873, e studiò all'Università di Vienna laureandosi nel 1899, divenne quindi assistente nell'Istituto di Anatomia Patologica in seguito

diretto da Karl Landsteiner, di cui Sturli divenne ben presto amico e allievo. L'incontro tra Sturli e Landsteiner era avvenuto nel 1900: l'invito alla collaborazione era partito da Landsteiner.

Successivamente nel 1940 fu scoperto, dallo stesso Karl Landsteiner e dal collega Alexander Wiener, il fattore RH tramite esperimenti su primati, le scimmie *Macacus Rhesus* (da cui il nome)⁶. Questo fattore indica se la persona possiede o meno l'antigene nei globuli rossi. Anche il fattore RH è importante nelle trasfusioni: il donatore se ha RH- può donare a RH+ e RH-, mentre il donatore RH+ può donare solo a RH+. Questa ulteriore conoscenza eliminò del tutto i rischi di rigetto del sangue trasfuso.

La necessità della compatibilità trasfusionale

Le questioni riguardanti l'incompatibilità tra le specie furono risolte dagli esperimenti di Emile Ponfick (1844-1913), patologo dell'Università di Breslavia, che riferì ampiamente sui pericoli della trasfusione tra specie. Fu la prima persona a notare che l'urina scura prodotta dopo quella che ora sarebbe stata riconosciuta come una reazione trasfusionale incompatibile era in realtà emoglobinuria, e non ematuria come precedentemente riportato, derivante dalla distruzione dei globuli rossi del donatore.

Nel 1907 Ludvig Hektoen suggerisce che la sicurezza della trasfusione potrebbe essere migliorata incrociando il sangue tra donatori e pazienti per escludere miscele incompatibili. Il lavoro di Hektoen condusse John Funke del Jefferson Medical College Hospital ad utilizzare il fenomeno dell'iso-agglutinazione come base per i test di cross-agglutinazione, e John Heysham Gibbon iniziò a fare questi test prima di eseguire una trasfusione in modo da assicurare la compatibilità.

Anche Reuben Ottenberg (1882-1959) descrisse nel 1911 il valore di questi test al fine di ridurre l'incidenza delle reazioni da

trasfusione. L'evidenza statistica stabilì che la "tipizzazione e la compatibilità" dovessero essere dei requisiti essenziali nelle procedure di trasfusione sanguigna. Ottenberg eseguì nel 1907 presso il Mount Sinai Hospital di New York la prima trasfusione preceduta da prove di compatibilità⁷.

La nascita della diagnostica immunoematologica

Nel 1908 Moreschi descrive la reazione antiglobuline. L'antiglobulina è un modo diretto di visualizzare una reazione antigene-anticorpo che ha avuto luogo ma non è direttamente visibile. L'antigene e l'anticorpo reagiscono tra loro, quindi, dopo il lavaggio per rimuovere qualsiasi anticorpo non legato, il reagente antiglobulina viene aggiunto e si lega tra le molecole anticorpali che sono bloccate sull'antigene. Questo rende il complesso abbastanza grande da vedere.

Grazie allo spunto degli studi pionieristici di Moreschi, nel 1945 Coombs, Mourant e Race descrivono l'uso della globulina antiumana (in seguito nota come "*Test di Coombs*") per identificare gli anticorpi "*incompleti*"⁸.

La necessità di un anticoagulante

Nel 1914, il medico belga Albert Hustin e il medico e ricercatore argentino Luis Agote utilizzarono con successo il citrato di sodio come anticoagulante nelle trasfusioni, tuttavia la concentrazione utilizzata (4%) risultava troppo tossica. Si deve al chirurgo tedesco-americano Richard Lewisohn nel 1915⁹ la determinazione della corretta concentrazione (0.2%). Permane tuttavia il problema della impossibilità della conservazione del sangue fino a quando nel 1916 Francis Rous e J.R. Turner introducono una soluzione di citrato-glucosio che consente la conservazione del sangue per diversi giorni dopo la raccolta. Consentire al sangue di essere conservato in contenitori per trasfusioni successive aiuta la transizione dal metodo vena-vena alla trasfusione indiretta. Questa scoperta consente anche la

creazione del primo deposito di sangue da parte degli inglesi durante la Prima Guerra Mondiale.

Il primo servizio volontario di donazione del sangue

Percy Lane Oliver (1878-1944) è accreditato di aver fondato il primo servizio volontario di donazione di sangue. Nel 1921 Oliver stava lavorando per la divisione Camberwell della Croce Rossa quando rispose a una chiamata di un ospedale locale che chiedeva una donazione urgente di sangue. Questa esperienza lo spinse ad organizzare un panel di donatori i cui gruppi sanguigni erano noti e che erano disponibili a donare su richiesta. I donatori, insolitamente per l'epoca, non furono pagati. Il servizio di donazione di sangue di Oliver, che gestiva dalla sua casa di Londra, sarebbe cresciuto da 20 iniziali volontari a circa 2700 nel 1938. Il suo modello di donazione volontaria di sangue venne adottato in tutta la Gran Bretagna e in altri paesi.

La nascita della banca del sangue

Bernard Fantus (1874-1940) è stato un medico ebreo-americano ungherese. Fondò la prima banca del sangue ospedaliera negli Stati Uniti nel 1937 al Cook County Hospital di Chicago¹⁰ mentre prestava servizio come Direttore del Dipartimento di Farmacologia e Terapia. La II Guerra Mondiale spinse Fantus a voler usare il sangue della gente per salvare la vita dei soldati statunitensi all'estero. Trascorse così anni in laboratorio perfezionando i metodi di trasfusione.

La nascita della plasmaderivazione e della plasmaferesi

Nel 1940 Edwin J. Cohn inventò il processo Cohn o frazionamento a freddo con etanolo, vale a dire una procedura di frazionamento del plasma allo scopo di estrarre albumina dal plasma sanguigno¹¹. Il primo utilizzo clinico di albumina avvenne nelle vittime dell'attacco di Pearl Harbor del 7 dicembre 1941.

Nei primi anni 1950, Dr. Josep Antoni Grifols Lucas perfezionò la tecnica della plasmaferesi. La tecnica fu originariamente proposta da John Jacob Abel nel 1914, che dimostrò, insieme al suo team, che grandi quantità di plasma potevano essere estratte periodicamente dai cani purché i globuli rossi fossero reinfusi. Durante la II guerra mondiale, alcuni ricercatori applicarono la procedura a piccoli gruppi di soggetti umani per la prima volta, tuttavia solo con Josep Antoni Grifols Lucas venne condotto un vero studio, su oltre 350 donatori, con cui venne dimostrata in modo inequivocabile la sicurezza della procedura. Le conclusioni del suo studio furono presentate al IV Congresso Internazionale dei Medici Trasfusionali di Lisbona, nel 1951, e un anno dopo furono pubblicate sul British Medical Journal¹², offrendo alla comunità scientifica una tecnica che continua ad essere il metodo più diffuso per ottenere plasma per il processo di frazionamento industriale fino ai giorni nostri.

Il ruolo emostatico della trasfusione piastrinica

L'esistenza delle piastrine e il loro possibile contributo all'emostasi fu evidenziato nel 1870, ma solo nel 1910 le piastrine trasfuse dimostrarono di ridurre il rischio di sanguinamento nei pazienti trombocitopenici. Il primo rapporto di questo tipo, di W.W. Duke¹³, fu in un uomo di 20 anni che aveva un profondo sanguinamento mucocutaneo associato a una conta piastrinica di soli $6 \times 10^9/L$. Quando divenne moribondo a causa di un'epistassi incontrollabile, gli vennero somministrate trasfusioni di sangue intero fresco. La trasfusione di una "grande" quantità di tale sangue è stata associata alla drammatica cessazione del suo sanguinamento, momento in cui il suo conteggio era aumentato a $123 \times 10^9/L$.

La scoperta del sistema HLA

Il ruolo dei test di istocompatibilità nel trapianto è ben riconosciuto come

fondamentale sia nel trapianto renale che di cellule staminali ematopoietiche, specialmente con donatori completamente HLA compatibili. La scoperta degli antigeni HLA come antigeni più importanti del trapianto ed il loro ruolo nella risposta alloimmune sono risultati cruciali per gli sviluppi che hanno portato all'applicazione routinaria del trapianto clinico.

Uno dei pionieri in questo campo fu certamente Jon Joseph van Rood per aver svolto un ruolo fondamentale con i suoi studi sia nel campo dell'immunogenetica dell'HLA che nella sua applicazione nel trapianto clinico. Il suo team è stato il primo ad iniziare a svelare la complessità del sistema HLA umano attraverso studi collaborativi utilizzando pannelli di sieri e campioni leucocitari.

La sua serie di osservazioni chiave diventò la base stessa della scoperta del sistema genetico HLA. Indipendentemente, e nello stesso lasso di tempo, altri gruppi di ricercatori guidati dal francese Jean Dausset, premio Nobel per la Medicina nel 1980, e dalla statunitense Rose Payne fecero osservazioni simili usando approcci leggermente diversi.

La rapidità sorprendente con cui avvennero le scoperte nel campo degli antigeni HLA è soprattutto legata all'istituzione di un movimento di cooperazione scientifica a livello mondiale.

La coordinazione, la standardizzazione delle tecniche, lo scambio e la revisione dei risultati e la definizione internazionale unificata degli antigeni HLA vennero ottenute mediante una serie di riunioni internazionali periodiche denominate "*Workshop*" nelle quali si confrontavano i risultati dei lavori compiuti in parallelo dai vari laboratori di istocompatibilità di tutto il mondo.

Il midollo osseo e l'uso terapeutico delle cellule staminali

Gli studi di anatomia e fisiologia condussero alla scoperta del processo di emopoiesi e del ruolo delle cellule staminali, quali precursori "*immortali*" degli elementi figurati del sangue: si apre pertanto l'epoca del trapianto di cellule staminali.

Edward Donnall Thomas (per gli amici Don) e coautori riportarono nel 1957 il primo studio sul trapianto di midollo osseo negli umani. L'originale interesse di Don Thomas per il trapianto di midollo osseo si era basato, in parte, su eventi successivi alla II guerra mondiale. Come risultato dello sviluppo della bomba atomica, il governo degli Stati Uniti nel 1945 reclutò scienziati presso il National Institutes of Health per determinare i modi per contrastare gli effetti delle radiazioni sugli esseri umani, in particolare l'insufficienza del midollo osseo. Nel 1950, il dr Jacobsen e colleghi riportarono che la schermatura della milza ed in seguito l'iniezione intraperitoneale di cellule di milza potevano "*proteggere*" un topo sottoposto a radiazioni a dosaggi mortali. L'ipotesi (sbagliata) fu che i "*fattori*" rilasciati dalle cellule della milza stimolassero il recupero del midollo osseo irradiato. Nel 1952 Lorenz, Congdon e Uphoff mostrarono come l'infusione di cellule del midollo osseo poteva salvare topi e cavie irradiati in maniera letale. Nello stesso anno Main e Prehn mostrarono che un topo chimerico avrebbe accettato un innesto di pelle dal donatore di midollo osseo e Ford usò la citogenetica per dimostrare che il recupero ematopoietico derivava dalle cellule del midollo osseo del donatore.

La strada era stata aperta: Don Thomas raccolse questi dati e trascorse il resto della sua vita a perfezionare questo approccio, prima nei cani e poi nei giovani con leucemia avanzata. Nel loro studio del 1957, Don Thomas e colleghi raccolsero midollo osseo da cadaveri fetali ed adulti, e lo iniettarono in sei pazienti che avevano ricevuto una irradiazione corporea totale. Il midollo osseo ricostituì l'emopoiesi in diversi pazienti. Nel loro articolo pubblicato il 12 settembre 1957

sul New England Journal of Medicine¹⁴, intitolato *“Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy”*, gli autori affermarono: “Gli studi presentati mostrano che il midollo osseo umano può essere raccolto e conservato in significative quantità e può essere somministrato in sicurezza. Dopo la somministrazione esso può crescere anche in circostanze svantaggiose quali midolli afflitti da neoplasie del midollo sottoposti a radiazioni”.

L’era moderna della Medicina Trasfusionale

Negli ultimi 50 anni numerosi sono i progressi nel campo della Medicina Trasfusionale che hanno condotto, attraverso la combinazione delle scoperte scientifiche e dell’innovazione tecnologica, ad una sempre più efficiente e sicura raccolta di emocomponenti e loro utilizzo clinico nei pazienti, basti pensare ai sempre più sofisticati separatori cellulari, scompositori automatici del sangue intero ed all’utilizzo ormai routinario della biologia molecolare (NAT) per lo screening infettivo degli emocomponenti.

Tuttavia negli ultimi 20-30 anni la Medicina Trasfusionale ha attraversato una fase di rapida e formidabile svolta in un ambito molto più avanzato rispetto alla normale pratica trasfusionale.

Lo sviluppo delle nuove terapie trapiantologiche e cellulari ha creato una sorta di sinergico sviluppo tra l’Ematologia e la Medicina Trasfusionale nell’ambito della raccolta di emocomponenti e loro manipolazione, da minima fino alle cosiddette *“terapie avanzate”* (CAR-T, terapia genica delle emoglobinopatie).

Il sogno del sangue artificiale

Il progresso scientifico e tecnologico che ha investito la Medicina moderna e quindi anche la Medicina Trasfusionale ha condotto il mondo della ricerca verso il possibile raggiungimento di un traguardo ambizioso e quasi apparentemente impossibile: creare in

laboratorio il sangue artificiale. È possibile immaginare in un futuro lontano di potere *“fare a meno”* del prezioso ed insostituibile sangue umano dei donatori di sangue?

La risposta è che siamo ancora molto lontani da questo incredibile traguardo, tuttavia sono interessanti e in parte promettenti gli studi condotti negli ultimi 20 anni nell’ambito della trasfusione di globuli rossi.

È necessario tuttavia fare prima di tutto chiarezza sulla definizione di sangue artificiale, distinguendo due possibili campi di sviluppo e ricerca:

- 1) Produzione di globuli rossi in laboratorio (ex vivo) partendo da progenitori di origine umana
- 2) Produzione di molecole in grado di svolgere la funzione di trasporto svolto dall’emoglobina contenuta nei globuli rossi. I *“sostituti del sangue”*.

Generazione ex vivo di globuli rossi

La generazione di globuli rossi in vitro con l’uso di biotecnologie potrebbe rappresentare un’interessante alternativa ai classici prodotti trasfusionali in quanto consentirebbe la produzione specifica di globuli rossi di un particolare fenotipo o anche di fenotipo universale. Diversi sono gli studi¹⁵ che dimostrano la possibilità di ottenere la completa maturazione della linea eritroide allo stadio di enucleazione, partendo da cellule staminali da sangue periferico, cordone ombelicale, cellule embrionali, o cellule staminali pluripotenti adulte (cellule staminali pluripotenti indotte). Tuttavia fino ad ora il grande limite è rappresentato dall’impossibilità di ottenere, anche con l’utilizzo dei moderni bioreattori, quantità tali di globuli rossi, necessariamente generati in condizioni di buone pratiche di fabbricazione (GMP), da consentirne l’utilizzo clinico su larga scala. Tuttavia lo studio clinico di Douay del 2011¹⁶ ha quanto meno dimostrato che tali globuli rossi generati ex vivo sono in grado, dopo trasfusione

autologa, di sopravvivere e svolgere le medesime funzioni dei globuli rossi "naturali".

I sostituti del sangue

Il sangue artificiale è un concetto innovativo di Medicina Trasfusionale in cui composti appositamente progettati svolgono il compito di trasporto e consegna di ossigeno nel corpo per sostituire questa funzione di trasfusione di sangue umano allogenico. Diverse molecole sono state sviluppate negli ultimi decenni per raggiungere questo obiettivo e continui perfezionamenti vengono continuamente fatti nella ricerca del sostituto del sangue ideale. Attualmente, la tecnologia disponibile produce sangue artificiale da emoglobina ottenuto da sangue umano / bovino obsoleto (vettori di ossigeno a base di emoglobina) o utilizzando perfluorocarburanti¹⁷. Questi sostituti sintetici del sangue sono vantaggiosi in quanto non richiedono test di compatibilità, sono esenti da infezioni trasmesse dal sangue, hanno una durata di conservazione prolungata e non richiedono refrigerazione. Lo scopo principale per il quale sono stati sviluppati è il trattamento dell'anemia postemorragica acuta; non sono indicati per il trattamento di anemie croniche, emofilia, leucemie, etc. Hanno però trovato alcune indicazioni cliniche accessorie: preparazione alla radioterapia dei tumori, perfusione di organi ischemici in corso di infarto, perfusione di organi isolati in attesa di trapianto. Appartengono a tre classi principali: perfluorocarboni, emoglobine modificate, emoglobine incapsulate in vescicole fosfolipidiche.

I perfluorocarboni

I perfluorocarboni sono idrocarburi fluorurati, totalmente estranei all'organismo, che possono essere infusi per via endovenosa nella forma di emulsioni con soluzione fisiologica (con o senza destrano). Trasportano l'ossigeno nella forma di gas fisicamente disciolto e pertanto non sono saturabili. In genere richiedono la

somministrazione di aria arricchita di ossigeno e questo, alla lunga, risulta dannoso per l'epitelio polmonare. Poiché alcuni perfluorocarboni sono in uso da oltre quindici anni è disponibile una casistica relativamente estesa.

Le emoglobine modificate

L'emoglobina viene modificata chimicamente (a partire da emoglobina umana preparata da sangue scaduto oppure da emoglobina bovina), oppure viene modificata geneticamente mediante mutagenesi sito-specifica e biosintetizzata in batteri, come si fa da tempo per l'insulina e altri ormoni.

Nonostante i numerosi studi clinici pubblicati e, in alcuni casi, nell'ambito di trials di fase III, nessuno di questi prodotti è approvato per uso clinico con l'eccezione del prodotto Hemopure approvato in Sud Africa per il trattamento dell'anemia acuta nel paziente chirurgico e dall'FDA degli Stati Uniti, nell'ambito di un protocollo di "expanded access", una sorta di "uso compassionevole".

Conclusioni

Oltre un secolo è passato dall'inizio dell'era moderna della Medicina Trasfusionale, segnata nel 1901 dalle scoperte di Karl Landsteiner. È indubitabile che il progresso scientifico e tecnologico ci consente ormai di raccogliere e trasfondere un sangue assolutamente sicuro e di potere separare e manipolare i singoli emocomponenti per terapie sempre più avanzate e sofisticate. Tuttavia la fonte inesauribile di tutto questo progresso rimane tuttora, e forse per sempre, il gesto altruistico di milioni di donatori nel mondo, senza il quale nulla sarebbe stato e sarà possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Lower R. The method observed in transfusing the blood out of one live animal into another. Phil Trans 1665; 1: 353-7.

2. Waller C. Case of Uterine Hemorrhage, in Which the Operation of Transfusion Was Successfully Performed. *Lond Med Phys J* 1825; 54: 273-7.
3. Blundell J. Successful case of transfusion. *Lancet* 1829; 1: 431-2.
4. Landsteiner K. *The Specificity of Serological Reactions*. Baltimore; Springfield: Thomas, 1936.
5. Decastello A, Sturli A. *Über die Isoagglutine im Serum gesunder und kranker Menschen*. *Munchner Medizinische Wochenschrift* 1902; 49: 1090-5.
6. Wiener AS. Genetic theory of the Rh blood types. *Proc Soc Exp Biol Med* 1943; 54: 316-9.
7. Ottenberg R. Transfusion and Arterial Anastomosis. *Ann Surg* 1908; 47: 486-505.
8. Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and 'incomplete' Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945; 26: 255-66.
9. Lewinsohn R. Blood transfusion by the citrate method. *Surg Gynecol Obstetr* 1915; 21: 37-47.
10. Fantus B. The therapy of the Cook County Hospital. *JAMA* 1937; 109: 128-31.
11. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946; 68: 459-75.
12. Grifols-Lucas JA. Use of Plasmapheresis in Blood Donors. *Br Med J* 1952; 1: 854.
13. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic diseases. Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion. *JAMA* 1911; 55: 1185-92.
14. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491-6.
15. Pellegrin S, Severn CE, Tøye AM. Towards manufactured red blood cells for the treatment of inherited anemia. *Haematologica* 2021; 106: 2304-11.
16. Giarratana MC, Rouard H, Dumont A et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood* 2011; 118: 5071-9.
17. Haldar R, Gupta D, Chitranshi S et al. Artificial Blood: A Futuristic Dimension of Modern Day Transfusion Sciences. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2019; 17: 11-6.

Dott. Mauro Montanari, Direttore UOC Medicina Trasfusionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza:
mauro.montanari@opbg.net

Seduta Commemorativa

16 novembre 2021

Commemorazione del Prof. Bruno Domenichelli

M. Castagneto

Ringrazio il Presidente e tutta l'Accademia Lancisiana per questo momento dedicato al ricordo del Professor Bruno Domenichelli, illustre Accademico di questa Istituzione dal 2004 alla quale ha contribuito, tra l'altro, con oltre 10 letture di grande rilevanza.

Sono grato anche al Consiglio Direttivo per aver voluto, unitamente alla moglie, la Signora Paola, e a tutta la famiglia, affidarmi questo compito che molto mi emoziona e mi commuove.

D'altra parte l'amicizia "di una vita", come Lui stesso ebbe a definirla, che ci lega è effettivamente nata in un passato lontano sui banchi del qui vicino Liceo Virgilio. Le vicende della vita, che ci hanno portato per sentieri diversi, non hanno però mai interrotto, fino all'ultimo, un modo comune di sentire.

Bruno Domenichelli nasce a Bressanone nel 1937 ma poi trascorre buona parte della Sua vita a Roma dove si laurea e quindi percorre tutti i gradi della Sua carriera di medico e di cardiologo, di ricercatore e di docente all'Università di Catania, di Chieti e quindi all'Università Cattolica dove tutt'ora insegnava nella Scuola di Specializzazione in Cardiologia.

Ricordo quando al Policlinico Gemelli, ci trovavamo al letto di qualche malato impegnativo, Lui nella veste del giovane cardiologo ed io in quella di chirurgo in erba. Mi rimane impressa di quel tempo la Sua straordinaria abilità nell'interpretare tracciati elettrocardiografici anche a confronto di

colleghi più anziani e, per così dire, meno avvezzi a quello che era un presidio diagnostico ancora non del tutto consueto e sofisticato.

Bruno Domenichelli è autore di oltre 500 pubblicazioni su riviste scientifiche di cardiologia e ha partecipato come relatore a numerosissimi congressi cardiologici.

Inoltre è iscritto all'Albo dei giornalisti e ha fondato nel 1995 la rivista "Cardiologia extraospedaliera" della quale è stato direttore come pure è direttore della rivista "Cardiology Science".

Ma Bruno non era soltanto un clinico di alto valore e un medico capace di curare il paziente nella sua globalità ma è anche un poeta per il quale la poesia, come Lui stesso dice, rappresenta un modo di essere e di sentire.

La Sua produzione a questo proposito è imponente e di assoluto valore come testimoniano numerosi primi premi in concorsi nazionali tra cui il premio Tuscia, Santa Margherita Ligure, Costa del Conero e il Trofeo letterario nazionale d'Ancona.

Ma Bruno rifuggiva dalle apparenze e dai riconoscimenti formali perché alla ricerca della chiave per comprendere ed esprimere il significato e il sentimento del nostro esistere. E in questo impegno è nata una ulteriore e peculiare evoluzione della Sua arte, quella di individuare sintonie e complementi espressivi in varie forme di arte, in particolare quella pittorica, sempre alla ricerca e nella comprensione dell'OLTRE.

Questo strumento e questa filosofia per interpretare la vicenda umana è riassunto e spiegato nella conferenza che Bruno doveva tenere proprio qui in Accademia lo scorso anno il 20 ottobre ma che, poi, a causa della pandemia dovette essere rimandata.

Il titolo era appunto “Perché la poesia: un sesto senso che ci aiuta a vivere”. E poi anche:

- Perché soddisfa la necessità di creatività
- Perché ci regala la gioia di vivere
- Perché è strumento di autocoscienza
- La poesia cambia ciò che tu sei
- Perché suggerisce vie di accesso al sacro
- Perché ci fa intuire il trascendente nel quotidiano
- Perché ci insegna un nuovo linguaggio
- Perché scopre i semi dell’Universo nascosti nel mondo
- Perché ci rivela l’anima mundi
- Per il suo valore profetico
- Perché è strumento di memoria
- Poesia educazione di sentimenti

Soprattutto perché alla ricerca dell’OLTRE: “nella scienza, nella bellezza, nella storia, nella sofferenza dell’uomo”; “nel quotidiano e nell’infinito”; infine “finalmente libero da ogni peso cavalcare nel cielo l’impareggiabile azzurro”.

E allora nell’ULTIMO CANTO “in quella cattedrale di musica vorrei entrarci cantando”....

“vorrei udire allora il coro del vostro canto...” perché il Mistero è stato finalmente penetrato.

Concludendo perciò questo incompleto e probabilmente inaccurato ricordo di Bruno Domenichelli non posso non citare una riflessione divenuta famosa, di John Donne, poeta inglese del 1500:

- nessun uomo è un’isola;
- ogni uomo è una parte del tutto;
- la morte di ciascun uomo mi sminuisce;

e dunque non chiedere mai per chi suona la campana: essa suona per te.

E in effetti con Bruno una parte di ciascuno di noi ci ha lasciato anche se tanta parte di Lui rimane con noi.

Prof. Marco Castagneto, già Professore di Chirurgia, Direttore Chirurgia Generale, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Per la corrispondenza:
marco.castagneto@alice.it

Commemorazione del Prof. Fabrizio Soccorsi

A. Pellicelli

Sabato 9 gennaio 2021 sarà ricordato come un triste giorno, per me, per tutti noi e per l'ospedale San Camillo-Forlanini di Roma. Il nostro Fabrizio Soccorsi ci ha lasciati; ho usato la parola *"nostro"* perché Fabrizio era un nostro medico, amico, confidente, nonché Primario della Unità Operativa di Epatologia, Unità che aveva creato nel nostro Ospedale.

La figura di Fabrizio non è solo stata quella di un medico, anzi di un medico internista, ma di una persona che amava il suo lavoro e amava profondamente i suoi pazienti. Mi ricordo quando lo incontrai per la prima volta, ero ancora studente e lui Primario presso l'allora Clinica San Vincenzo (ora Policlinico di Liegro), mi affascino per il suo modo di essere, il suo porsi nei confronti di noi studenti. Fabrizio sapeva insegnare e trasmettere la passione per la Medicina e sapeva, cosa ben più importante, essere vicino ai pazienti, ascoltarli, comprenderli e curarli come solo lui sapeva fare. Aveva una grande fede cristiana e questo lo aiutava nella sua professione che era in realtà una missione di vita. Chi lo avrebbe detto, il destino mi avrebbe fatto incontrare nuovamente questo grande uomo 10 anni più tardi quando mi volle assolutamente accanto a lui nel Dipartimento di Malattie dell'apparato Digerente Fegato e Nutrizione che lui stesso aveva creato presso il nostro Ospedale San Camillo-Forlanini nel 2001. Io provenivo dall'allora Ospedale Lazzaro Spallanzani e un bel giorno mi chiamò e mi disse se volevo condividere con lui un sogno. Io le dissi "Professore il sogno lo voglio condividere con lei perché lei è sempre stato il mio sogno e il mio ideale di come si debba esercitare la professione medica". Un grande sogno che si era avverato grazie alla magnifica energia che il Professore, (e per me resterà sempre il Professore) aveva impiegato per creare un grande Dipartimento, nel quale

eravamo tutti i suoi figli non i suoi medici ma i suoi figli. Per ognuno di noi aveva parole di incoraggiamento e ci spronava sempre ad essere non solo dei semplici medici, ma dei medici al servizio dei sofferenti. Il suo era un diverso modo di essere medico, era una missione di vita; egli amava il contatto con i sofferenti, amava curarli ma nello stesso momento sostenerli nei momenti difficili e trasmettere coraggio e speranza. Aveva una parola per tutti, infermieri, caposala, portantini, non vi era per lui una differenza nei ruoli, tutti per lui erano estremamente importanti ed essenziali per la missione salute.

La sua visione della sanità era la vera visione, egli creava salute non budget. Nella sua instancabile carriera fondò il *"Club dei medici epatologi ospedalieri"* nel 2006; questa associazione era una associazione di amici che interagivano, si incontravano e si scambiavano opinioni con grande gioia per una Medicina migliore nei confronti del prossimo. Fu inoltre presidente della Federazione Nazionale LIVERPOOL e Presidente dell'Associazione Italiana COPEV. Instancabile sempre. Essere accanto a lui ti faceva sentire importante. La sua frase che mi ripeteva spesso era *"In ogni situazione difficile bisogna sempre sapersi mettere in gioco"*. Una frase apparentemente banale ma dalla quale traspariva la voglia che aveva di affrontare con energia tutte le difficoltà che un medico deve sostenere nella sua professione.

Nel 2009 lasciò il Dipartimento, il suo non era un pensionamento qualsiasi, perché la sua missione continuava, ha assistito il nostro Pontefice con tutte le sue forze nonostante avesse perso la sua amata figlia Cristiana. Un grande dolore per lui, per la sua famiglia e per tutti noi, ma sapevamo con

certezza che la sua incrollabile Fede lo avrebbe aiutato anche in questa difficile prova della vita. Fabrizio sarà sempre per noi un grande uomo e un insegnamento perenne. Questo suo insegnamento lo dobbiamo trasmettere agli altri, come lui lo ha trasmesso a noi. Lo sento ancora sempre accanto a me ora che ho avuto l'onore di ricoprire il suo ruolo nell'Ospedale San Camillo-Forlanini come Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Malattie del Fegato. Mi conduce sempre per mano nelle mie scelte e mi consiglia, mi è vicino e sento la sua presenza in ogni momento della mia giornata di medico. Lui è lo spirito buono che vorresti sempre avere accanto.

Come poterti dimenticare? Sei stato per noi un vero esempio. Caro Fabrizio, hai combattuto questa ultima battaglia ma non ce l'hai fatta. Sei riuscito con la tua professione, con la tua Fede e con il tuo illuminante esempio a conquistare il tuo pezzo di paradiso e da lassù ci incoraggi e ci guidi.

Ciao Primario, ti ricorderemo per sempre come esempio di medico, uomo e cristiano.

Prof. Adriano Pellicelli, Direttore U.O.C. Epatologia, Dipartimento POIT, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
APellicelli@scamilloforlanini.rm.it

Commemorazione del Prof. Attilio Voglino

C. Angelo

Ho avuto la fortuna di lavorare per alcuni anni, a partire dal 1980, nel reparto di Dermatologia Pediatrica diretto dal professor Attilio Voglino e di ricevere i suoi insegnamenti scientifici e, soprattutto, di comportamento.

È stato un vero pioniere della Dermatologia del bambino in Italia. Laureatosi a Roma nel 1949, all'età di 26 anni, ha manifestato fin da quell'epoca grande interesse per questa particolare branca. Convinto della necessità di una solida base di conoscenze pediatriche, si è specializzato dapprima in Pediatria e successivamente in Dermatologia. Già in servizio nei primissimi anni '50 presso l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), ha pubblicato subito i primi lavori scientifici su «Minerva Dermatologica», uno dei quali, riguardante la malattia di Behcet, è stato segnalato sulla prestigiosa rivista «La presse medicale». Nel 1967 ha conseguito la libera docenza in Dermatologia presso l'Università Cattolica di Roma.

Nel 1969, già noto nel mondo scientifico, veniva nominato Socio onorario dell'Accademia Lancisiana, dall'allora Presidente Prof. Alfredo D'Avack.

Nel 1972 assumeva l'incarico di Primario di Dermatologia Pediatrica all'IDI. Era la prima Divisione italiana, totalmente autonoma, di questa particolare branca, che oggi, a 50 anni di distanza, ha confermato la sua peculiarità attraverso Società nazionale, europea, e mondiale e Congressi dedicati. Un Caposcuola profetico dunque, tanto da essere menzionato nel volume del Prof. Carlo Gelmetti dal titolo: "Storia della Dermatologia e della Venereologia in Italia".

Nel 1973 è stato chiamato a succedere al dottor Ugo Piazza, quale Dermatologo, presso la Direzione di Sanità e Igiene del

Governatorato Città del Vaticano, svolgendo questa attività durante tre pontificati. Ha pubblicato numerosissimi lavori scientifici su riviste italiane ed estere, partecipando attivamente a congressi in tutto il mondo. Parlando correntemente inglese e francese, si trovava a suo agio nei meeting internazionali, divenendo amico di altri grandi dermatologi quali M. Larrègue, Y. De Prost, A.M. Pierini, R. Happle, solo per citarne alcuni. Nel 1988, lasciato il servizio all'IDI, ha proseguito fino a pochi anni fa la professione e soprattutto il suo impegno scientifico.

È stato socio onorario di alcune delle principali Società Dermatologiche Italiane tra le quali ADOI (Dermatologi Ospedalieri), SIDerP (Dermatologi Pediatri Italiani), per molti anni, ha fatto parte del comitato editoriale dell'«European Journal of Pediatric Dermatology».

I tratti peculiari del suo carattere erano assai facilmente identificabili. Innanzitutto uno straordinario altruismo, direi innato: a soli 15 anni ha ricevuto la Medaglia di bronzo al valor civile per aver effettuato un salvataggio in mare! Era, infatti, un grande sportivo praticante: nuoto soprattutto (nativo di Gaeta), ma anche ciclismo e ginnastica. Quindi, la gentilezza d'animo; con una frase abusata direi "da signore d'altri tempi". Amante dei fiori e della poesia, particolarmente dell'Ottocento italiano, scriveva egli stesso poesie. Innamorato della sua famiglia, non gradiva particolarmente le luci della ribalta: raramente in prima fila, che lasciava volentieri ad altri, partecipava alle discussioni congressuali per soddisfare il suo desiderio di apprendere e di approfondire. Amava insegnare ai giovani dermatologi, spronandoli allo studio, ma anche a non aver timore di affrontare le platee congressuali. Ed eravamo certi del suo aiuto in caso di necessità!

Non posso concludere questo ricordo senza nominare chi molto più di me ha lavorato con il professor Voglino e ne è stato l'allievo principale: Mauro Paradisi, che ci ha lasciato prematuramente nel drammatico 2020. Avrebbe condiviso e illuminato con la sua sensibilità questo ricordo.

Dott. Corrado Angelo, già Direttore Dermatologia, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma

Per la corrispondenza: info@corradoangelo.it

Simposio

30 novembre 2021

Diagnostica per immagini in Pronto Soccorso durante la pandemia COVID-19

Moderatore: Michele Galluzzo

Impatto e criticità organizzative della pandemia sulla diagnostica per immagini in DEA di II livello nelle diverse fasi della pandemia

R. Ferrari, M. Trinci, E. Guglielmelli, D. Orazi, F. Medici, M. Galluzzo

Introduzione

La pandemia da coronavirus SARS-CoV-2 è stato un evento con pochi precedenti storici nell'era moderna che per le sue caratteristiche epidemiologiche e cliniche ha profondamente modificato i costumi, i rapporti sociali, l'economia con un impatto senza precedenti sul sistema sanitario.

Le indicazioni della *World Health Organization* (WHO) dell'11 marzo 2020, in relazione alla rapidità di diffusione mondiale dell'infezione, invitavano le organizzazioni sanitarie internazionali a prepararsi ed essere pronte all'impatto drammatico che questa malattia avrebbe avuto sulla sanità e sulla popolazione, ad individuare, trattare ed isolare i casi di infezione, non ultimo ad imparare velocemente ad innovare e rendere i propri percorsi flessibili. Tutto ciò al fine di proteggere la popolazione e ridurre la possibilità di contagio e di morte da questa malattia¹.

Scopo

Obiettivo di questo studio è analizzare retrospettivamente l'impatto che la pandemia da coronavirus SARS-CoV-2 ha avuto sul regolare flusso di lavoro di un reparto di Radiodiagnostica dedicato all'emergenza all'interno dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini (AOSF). In

particolare si vogliono analizzare le procedure ed i percorsi messi in atto durante le due ondate della pandemia precedenti all'introduzione dei vaccini, la prima (marzo-maggio 2020) e la seconda (ottobre-dicembre 2020).

Analisi dello status quo pre-pandemia

L'Azienda ospedaliera San Camillo-Forlanini è sede di DEA di II livello e HUB della rete di diverse patologie, in particolare del trauma, dell'ictus, dei trapianti, delle patologie cardiovascolari, neonatale, degli arti nonché uno dei grandi pronto soccorso pediatrici del Lazio.

Il reparto di Radiodiagnostica DEA si trova esattamente al centro del reparto di Pronto Soccorso così da favorire l'immediato arrivo dei pazienti nelle diagnostiche, soprattutto per quelli il cui trattamento è tempo dipendente.

La Radiodiagnostica Dea è configurata con due TC con ingresso separato, due sezioni di Radiologia tradizionale, una sala ecografica ed ha a disposizione un ecografo portatile per poter operare direttamente in sala rossa al fine di eseguire ecografie *Advanced Fast* che comprendono la valutazione polmonare nei pazienti traumatizzati (Fig. 1).

La ridondanza delle apparecchiature ha dimostrato in più di un'occasione di essere essenziale in caso di rottura delle macchine o di necessità di percorsi separati già prima della pandemia; inoltre questa configurazione con doppia apparecchiatura è risultata cruciale per non dover trasportare i pazienti a distanza nella sede della radiologia di elezione configurata per altra tipologia di pazienti e patologie.

Il personale è addestrato per emergenze e maxiemergenze con un piano PEIMAF dell'Azienda per il quale si eseguono regolari addestramenti durante l'anno.

Il personale Medico Radiologico è addestrato nel riconoscimento delle patologie toraciche in tutte le metodiche

anche con l'ecografia avendo da sempre praticato ecografie polmonari per il riconoscimento al letto del paziente traumatizzato dell'eventuale presenza di pneumotorace.

Il personale medico e non medico è addestrato al contenimento di infezioni ospedaliere, la maggior parte delle quali sono da contatto; la gestione del paziente infetto da patologia tubercolare prevedeva un percorso specifico.

Considereremo per la trattazione la prima ondata marzo-maggio 2020 e la seconda ondata ottobre-dicembre 2020, tenendo presente che l'arrivo delle vaccinazioni nei primi mesi del 2021 ha cambiato radicalmente lo scenario².

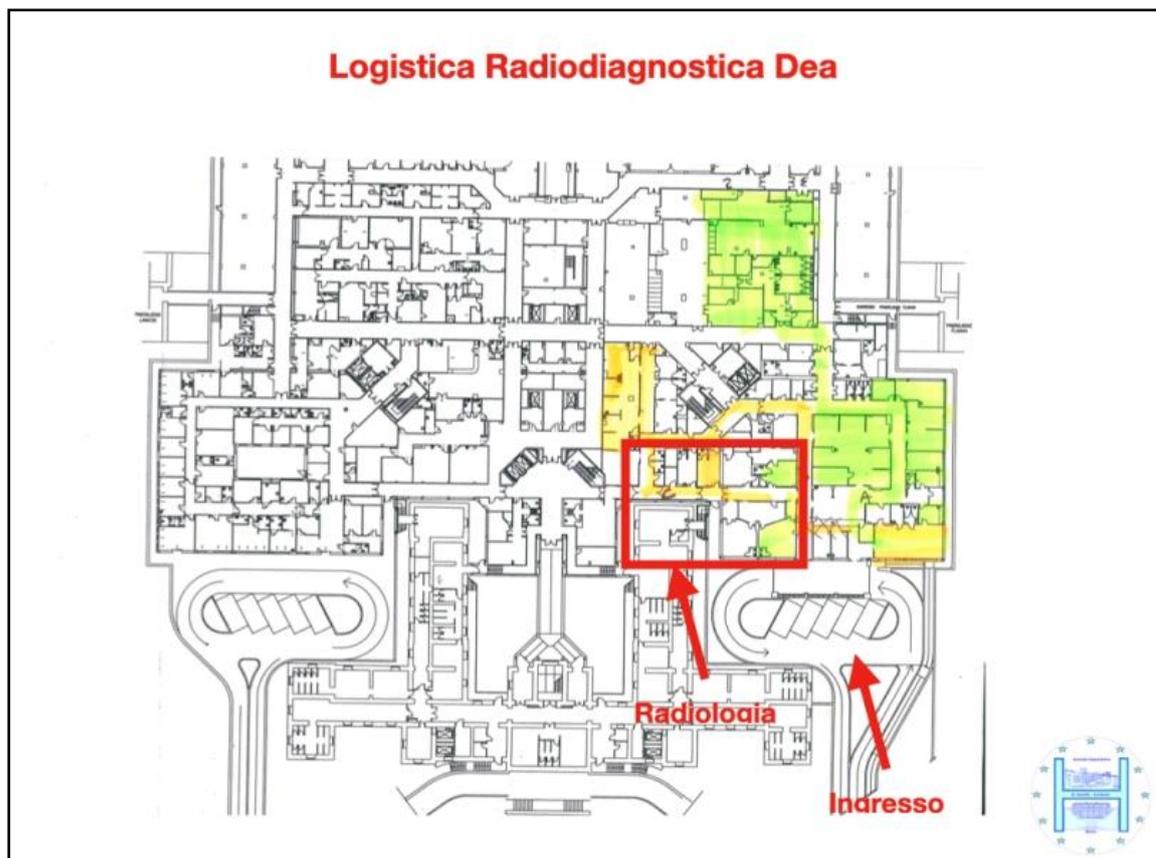


Fig. 1. Piantina del padiglione piastra con localizzazione del pronto soccorso e della Radiologia del DEA.

Prima ondata (marzo-maggio 2020)

Analisi delle criticità

Durante questo periodo la Regione Lazio non viene investita in maniera importate dall'infezione come riportato in Regione Lombardia; i motivi sono vari, tra cui un approccio più tempestivo a mettere in atto misure di distanziamento e di Lockdown.

L'ospedale non viene classificato Covid, mantenendo aperte le principali linee di attività. Il periodo di Lockdown ed i timori della popolazione fanno diminuire l'afflusso all'ospedale e l'accesso al PS per alcune patologie, in particolare i traumi diminuiscono drasticamente durante il *lockdown*.

Nella prima fase si assiste ad una fase di confusione comunicativa e di regolamenti in particolare sull'uso dei dispositivi di protezione (all'inizio l'OMS indica la mascherina chirurgica come dispositivo utile al contenere l'infezione anche in ambiente ospedaliero, affermazione ritrattata poco dopo); contemporaneamente emergevano:

- scarsità di disponibilità dei dispositivi di alta protezione (FPP2 e FPP3);
- necessità di addestrare il personale a mantenere una corretta protezione rispetto al virus con diffusione aerea poiché le maggior parti delle infezioni ospedaliere affrontate finora erano da contatto;
- necessità di creare dei percorsi separati sia al Pronto Soccorso che in Radiodiagnostica di emergenza per l'esecuzione di indagini TC e RX. Si deve tenere presente la difficoltà di stratificare i pazienti all'ingresso non potendosi avvalere dei tamponi rapidi ma solo della ricerca molecolare su tampone, le cui risposte si avevano dopo circa 8 ore. I pazienti positivi venivano trasferiti in HUB COVID.

La criticità maggiore veniva dalla gestione di quei pazienti con grave sintomatologia polmonare che dovevano

essere stratificati, studiati e trattati con celerità.

Procedure e Misure messe in atto

Pronto Soccorso

Si crea il posizionamento di una zona filtro pre-triage ed un'area di stazionamento "grigia" per impedire l'accesso all'ospedale dei pazienti che presentavano sintomi sospetti per infezione da Coronavirus SARS-CoV-2, da destinare alle strutture dedicate una volta eseguita diagnosi.

La struttura del Pronto Soccorso ha quindi dovuto modificare e adattare i propri percorsi clinici e diagnostici alle nuove esigenze.

Si è costituito un gruppo di lavoro per l'emergenza per favorire il dialogo e la condivisione dei percorsi tra UOSD di Radiodiagnostica, Direzione Sanitaria, Risk management, UOSD Shock e trauma, UOC Emergenza Urgenza, Dirigente coordinatore dei Tecnici di Radiologia e degli Infermieri.

Radiodiagnostica

La scelta strategica è stata quella di dedicare completamente una sala TC a percorso COVID sospetto o accertato, sviluppando e condividendo con il personale le procedure per la vestizione, l'esecuzione degli esami TC e la sanificazione dell'ambiente al termine della singola prestazione.

Si è ottenuta una squadra di sanificazione nel reparto pronta ad effettuare le procedure appena finito l'esame con attesa di 30 min tra un esame e l'altra.

Non potendosi basare su criteri univoci si è scelto di selezionare i pazienti da sottoporre a studio TC in base a criteri di urgenza e gravità di sintomatologia.

La scelta di un percorso pulito e diversificato per il resto della popolazione di pazienti, gestito comunque attraverso l'impiego dei dispositivi di protezione, ha

permesso di mantenere la continuità diagnostico/assistenziale per le altre linee di attività.

Si è proceduto all'addestramento del personale medico radiologico nel riconoscere la semeiotica radiologica dell'infezione virale.

Sono state sviluppate strategie per la standardizzazione del linguaggio dei referti radiologici per una diretta comunicazione del sospetto di patologia virale polmonare seguendo le indicazioni della Società Radiologica del Nord America, della Società Europea di Radiologia e della Società Italiana di Radiologia Medica^{3,4}.

Analisi dei numeri e del tipo delle prestazioni effettuate, osservazioni sulle criticità:

L'analisi dei dati numerici raccolti in questa fase ha evidenziato una riduzione totale del numero di prestazioni di Radiodiagnostica del DEA, con un relativo aumento degli esami TC rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. In particolare, la riduzione della circolazione degli individui durante il *lockdown*, si è tradotta nella riduzione del numero pazienti politraumatizzati rispetto all'anno precedente.

Nonostante ciò, le procedure di vestizione e di sanificazioni da eseguire dopo ogni paziente rallentavano molto l'esecuzione dell'esame, con un tempo di occupazione sala molto alto tenendo conto che per il ricambio di aria dopo le procedure di sanificazione bisognava attendere 30 minuti.

Non era possibile eseguire sanificazione di coorte poiché le risposte dei tamponi molecolari erano lente e non si poteva rischiare di eseguire una procedura diagnostica in un ambiente non sanificato su pazienti che potevano essere negativi al coronavirus.

I dispositivi di sicurezza di alta fascia erano appena sufficienti, le procedure sono

state codificate giorno dopo giorno; non vi erano linee guida se non quelle dettate dagli autori cinesi il cui contesto sociale, numerico, scientifico ed organizzativo della sanità è profondamente diverso da quello europeo.

Tutta questa indeterminazione ha prodotto una grave condizione di stress e difficoltà di gestione che si è risolta in poche settimane dopo che il gruppo di lavoro per l'emergenza dell'Azienda determinava percorsi, priorità e procedure.

L'aumento esponenziale degli esami TC in particolare degli esami di TC Torace rispetto alla diminuzione complessiva degli esami eseguiti si deve contestualizzare nell'errata convinzione da parte dei clinici che la TC torace potesse essere una valida alternativa al tampone molecolare per lo screening di presenza di patologia. Tale errata convinzione si è sviluppata a causa dell'assenza di una seria revisione *peer review* dei primi lavori scientifici provenienti dalla Cina che sostenevano come la sensibilità della TC torace fosse addirittura superiore al tampone molecolare.

Tale condizione si era resa necessaria nella prima fase in Cina a causa della scarsità di test molecolari, all'inesperienza degli operatori nell'eseguirli e nella scarsità di manodopera specializzata, nonché si è ritenuto erroneamente che le possibilità di contagio nella sala TC fosse minore che durante una procedura di esecuzione del tampone. Tali convinzioni sono state ben presto smentite da altri autori che non suggerivano la TC come esame di screening poiché poteva avere un alto numero di falsi negativi².

Inoltre già 15 giorni dopo l'inizio dell'emergenza pandemica in Cina l'editoriale di Xue e Jin si riferiva al cambiamento delle linee guida della *National Health Commission of the People's Republic of China* (NHCC) versione 6 ove chiaramente si indica di nuovo la tecnica della ricerca su tampone molecolare RT-PCR come test di screening^{3,4}.

Nonostante queste discussioni all'interno della comunità scientifica internazionale, il numero di prestazioni di TC torace eseguite durante la prima ondata nel nostro reparto è stato molto alto, pari solo a quella della seconda ondata dove però il numero degli accessi per patologia polmonare al Pronto Soccorso era triplicato come vedremo nella restante trattazione. Questa condizione anche con una stratificazione migliore del paziente che doveva eseguire esame TC, è stata ancora una volta determinata dall'assenza di tamponi rapidi e dalla necessità di inquadrare il paziente con patologia polmonare che si presentava al Pronto Soccorso e la cui gravità clinica necessitava di terapia immediata; la TC si è dimostrata piuttosto sensibile nella valutazione delle diagnosi differenziali polmonari⁵⁻¹⁰.

Seconda ondata (settembre-dicembre 2020)

Analisi delle criticità

La seconda ondata ha presentato un importante impatto sulle strutture sanitarie laziali, diversamente da quanto successo nella prima ondata.

Procedure e misure messe in atto

L'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini ha necessariamente dovuto destinare un padiglione, una Rianimazione, una camera operatoria e parte della Radiologia dell'elezione a pazienti infetti da Covid 19.

Si sono dovuti creare quindi dei percorsi anche per il trasporto interno dei pazienti nonché dedicare delle ambulanze al trasporto interno di tali tipo di pazienti.

Si sono eseguiti tamponi rapidi a tutti i pazienti in ingresso al Pronto Soccorso.

La Radiodiagnostica ha beneficiato della migliore individuazione dei pazienti positivi, potendoli raggruppare con minor spreco di dispositivi di protezione per il personale e sanificazioni a coorte ogni 3 pazienti,

riducendo di molto i tempi di vestizione, svestizione e sanificazione della sala TC.

Si sono mantenuti i percorsi separati con sala TC e RX dedicate, nonché un apparecchio portatile radiografico dedicato.

Analisi dei numeri e del tipo delle prestazioni effettuate, osservazioni sulle criticità

Il numero di TC totali è ulteriormente cresciuto rispetto alla prima ondata. Tutto ciò è stato dovuto alla limitazione per ragioni di sicurezza dell'uso della metodica ecografica e all'elevato numero di pazienti con patologia polmonare grave che si presentavano al Pronto Soccorso.

Tuttavia nonostante il triplicarsi dei numeri dei pazienti presentatesi al Pronto Soccorso il numero di TC torace è incrementato di poco rispetto alla precedente ondata.

L'impatto sulla Radiologia è stato notevole ma lo stress prodotto nel personale è stato minore; in particolare la disponibilità di tamponi rapidi permetteva l'isolamento precoce dei pazienti positivi e la possibilità di poter eseguire una sanificazione di coorte della sala TC ha reso più veloci le procedure.

L'attività della Radiodiagnostica di Pronto Soccorso ha inoltre risentito di un incremento di esami per pazienti ricoverati non eseguibili per esigenze organizzative nella struttura dedicata all'elezione, fondamentalmente per problematiche di tipo logistico e di separazione dei percorsi.

Non essendo stato istituito un *lockdown* si è evidenziata una crescita di pazienti, paucisintomatici, inconsapevoli della positività che accedevano in Pronto Soccorso per altre patologie con una crescita di presenze in area emergenza.

Il termine del *lockdown*, ha visto un graduale ritorno alle normali attività con incremento del numero di pazienti politraumatizzati.

Discussione e conclusioni

La flessibilità e la capacità di rispondere alle esigenze degli scenari che sono velocemente cambiati nel tempo durante le varie fasi della pandemia ci lascia alcune considerazioni da fare:

- l'imprevedibilità dell'evento "urgenza di massa", sia esso messo in atto da una pandemia o da una catastrofe naturale o terroristica, può essere affrontata solo con una corretta programmazione e ridondanza dei servizi sanitari sul territorio e nei Pronto Soccorsi;
- bisogna prevedere piani per grandi eventi morbosi che potrebbero sconvolgere la normale routine di lavoro all'interno di un'Azienda Sanitaria e ciclicamente proporre esercitazioni per la messa a punto di tali piani;
- la presenza di una Radiodiagnostica di emergenza permette di affrontare le criticità con flessibilità e rapidità, essendo profondamente integrata con le altre realtà dell'emergenza/urgenza, anche dal punto di vista logistico. Laddove non presente una Radiologia d'Urgenza cercare di favorire delle linee di attività specifiche per la Radiologia d'urgenza, che presentino canali di comunicazione diretti tra la Radiodiagnostica, la Clinica e la Chirurgia d'Urgenza;
- per ottenere questo è necessario personale sempre aggiornato, addestrato alla gestione dell'urgenza, in numero adeguato se non ridondante, comunque preparato ad ogni evenienza;
- se non tutti gli ospedali, almeno alcuni devono essere individuati come Hub pronti ed addestrati in caso di eventi morbosi pandemici con adeguata scorta di dispositivi di protezione e percorsi già individuati nei piani di emergenza;
- all'interno della Radiodiagnostica di emergenza è cruciale che ci sia ridondanza di macchinari soprattutto pesanti per trattare a parte tutti i pazienti che potrebbero diffondere

infezioni ospedaliere o esterne. I percorsi di sanificazione e alcune procedure di sterilizzazione devono essere mantenuti soprattutto nelle postazioni dove c'è un alto ricambio di pazienti;

- il personale deve essere continuamente aggiornato sull'impiego dei dispositivi di protezione; anche una volta finita la pandemia tali conoscenze devono rimanere come patrimonio per qualunque emergenza infettiva e per limitare il contagio di infezioni intraospedaliere;
- bisogna promuovere la cultura della standardizzazione del referto radiologico per una migliore comunicazione in urgenza;
- istituire gruppi di lavoro costanti interdisciplinari sull'urgenza per il coordinamento delle Unità Operative; tale coordinamento deve avere come fine l'aggiornamento delle procedure, il continuo aggiornamento e controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al fine di ridurre i costi di esami inutili e limitare l'impatto espositivo della popolazione alle radiazioni ionizzanti. Sarebbe auspicabile l'integrazione delle realtà del territorio con i Pronto Soccorsi, così da dividere le competenze e non disperdere tempo e risorse. La pandemia da Sars2/COVID19 ci ha insegnato infatti che il cittadino quando ha un problema di salute si rivolge come primo punto di riferimento al Pronto Soccorso, comportamento che all'inizio della pandemia ha contribuito a diffondere il virus, soprattutto ma non solo, in Lombardia;
- la Radiodiagnostica di emergenza ha giocato un ruolo centrale nella diagnosi e nella gestione del paziente con infezione di SARS-CoV-2 portando alla luce come sia ormai al centro della maggior parte dei percorsi diagnostici e terapeutici dei pazienti. La sua centralità deve essere rinforzata e mantenuta portando il Radiologo sempre più al centro della

diagnosi, vicino al paziente ed ai colleghi clinici e lontano da percorsi burocratico-tecnologici.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020 - 14.07.2021) Valutazione combinata dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e del sistema di sorveglianza integrata COVID-19. Report ISS n°3, 27/07/2021.
3. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *Am J Roentgen* 2020; 215: 839-42.
4. Rapporto ISS-COVID, 55/2020
5. National Health Commission. Protocol on Prevention and Control of Novel Coronavirus Pneumonia (Ed 6) (March 7, 2020). http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78468.htm.
6. Neri E, Miele V, Coppola F, et al. Use of CT and artificial intelligence in suspected or COVID-19 positive patients: statement of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology. *Radiol med* 2020; 125: 505-8.
7. Neri E, Coppola F, Larici AR, et al. Structured reporting of chest CT in COVID-19 pneumonia: a consensus proposal. *Insights Imaging* 2020; 11: 92.
8. Albano D, Bruno A, Bruno F, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) emergency on Italian radiologists: a national survey. *Eur Radiol* 2020; 30: 6635-44.
9. Coppola F, Faggioni L, Neri E, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on the profession and psychological wellbeing of radiologists: a nationwide online survey. *Insights Imaging* 2021; 12: 23.
10. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Radiol Med* 2020; 125: 730-7.

Dott. Riccardo Ferrari, Dott.ssa Margherita Trinci, Dott. Michele Galluzzo; U.O.S.D. Diagnostica per Immagini Emergenza-Urgenza
Dott. Emanuele Guglielmelli, U.O.C. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso
Dott.ssa Daniela Orazi, Direttore Sanitario
Dott. Francesco Medici, Risk management
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
ferraririccardo@gmail.com

Il polmone del paziente Covid in urgenza

M. Trinci, R. Stefanucci, A. Garipoli, A. Galluzzo, M. Galluzzo

Introduzione

La sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), denominata *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), è stata descritta per la prima volta a Wuhan, China, nel dicembre 2019^{1, 2}. Da allora l'infezione si è propagata e ha interessato tutti i continenti, al punto tale da essere stato dichiarato lo stato di pandemia dal World Health Organization (WHO) il 12 marzo 2020³.

Il ruolo dell'*imaging* fin da subito è stato al centro dell'interesse della comunità scientifica, in particolare, la tomografia computerizzata (CT) è risultata la metodica di imaging più accurata ed efficace per la diagnosi di malattia, anche nelle forme sintomatologicamente quiescenti⁴.

Lo scopo di questo articolo è descrivere il ruolo delle diverse metodiche di imaging in regime di Urgenza e gli aspetti tipici all'*imaging* associati all'infezione da SARS-CoV-2.

Ruolo dell'imaging

In considerazione dei numerosi triage al Pronto Soccorso per sospetta polmonite COVID-19 e dei successivi ricoveri, il lungo intervallo temporale per la risposta dei tamponi ha posto il personale sanitario di fronte ad una tanto importante, quanto nuova, difficoltà logistica. Infatti, il paziente in attesa di tampone non poteva essere trattato né come "sporco", né come "pulito". Per questo motivo è nata una così detta zona "grigia" che comunque non era in grado di gestire in sicurezza un sempre maggior numero di pazienti non inquadrati.

In questo contesto un uso dell'*imaging non codificato*, ha portato, in molte realtà, a poter erroneamente pensare all'esame TC del torace come metodica di screening,

perché più veloce dei primi tamponi e con pattern di imaging suggestivi per la malattia.

Questa gestione anarchica dell'imaging, causa anche di esposizione inappropriata della popolazione, ha posto l'accento sulla necessità di stilare linee guida per l'esecuzione delle metodiche radiologiche, in particolare per l'effettuazione della TC del torace.

Per tali motivi, ad aprile 2020, la Fleischner Society ha strutturato un documento su tre possibili scenari⁵:

- I. *l'imaging* non è indicato nei pazienti con sospetto Covid-19 e modesta sintomatologia a meno che non siano a rischio progressione;
- II. *l'imaging* è indicato in pazienti con Covid-19 certificato da test molecolare e stato respiratorio alterato;
- III. nel caso di risorse limitate, *l'imaging* è indicato esclusivamente per i pazienti con alto sospetto di Covid-19 e che presentano sintomatologia moderata-severa.

Ecografia

Nei primi mesi dell'emergenza, l'ecografia toracica (POCUS – *Point-Of-Care Ultrasound*) è stata proposta con tre obiettivi: diagnosi, monitoraggio e valutazione prognostica di malattia, ma con l'avanzamento delle conoscenze il suo ruolo si è delimitato per lo più al monitoraggio dei pazienti in Terapia Intensiva, dei pazienti pediatrici e delle donne in gravidanza⁶⁻⁸.

L'ecografia polmonare "*bedside*", infatti, si figura come un efficace strumento di monitoraggio delle manovre di prono-supinazione in tutti quei pazienti critici che spesso non possono essere spostati; dalla

mancanza del trasporto deriva la riduzione della diffusione del virus e del personale esposto al pericolo di contagio. L'ecografia, inoltre è una metodica che non espone il paziente ai raggi ed anche per questo è adatta allo stretto follow-up necessario nel paziente critico^{9, 10}.

L'ecografia si esegue sia con sonde a bassa frequenza (convex, microconvex e settoriali) per avere una maggior panoramicità che, con sonde ad alta frequenza (lineare) che permettono una migliore valutazione di dettaglio, in particolare della pleura.

Il paziente può essere valutato in diversi decubiti: supino, semi-ortopnoico o laterale a seconda delle sue condizioni cliniche e delle necessità diagnostiche⁶.

Ogni emitorace è diviso in 3 regioni tramite le linee ascellari anteriore e posteriore e successivamente ogni regione è suddivisa, a sua volta, in superiore e inferiore; si eseguono scansioni multiple (longitudinali, trasversali e oblique): intercostali, sovraclaveari, sovra e parasternali, paravertebrali, sottocostali¹¹.

Le *imaging features* patologiche documentabili sono¹²:

- quadro all'esordio
 - linee B: (o code di cometa): linee iperecogene che originano dalla linea pleurica e si dispongono in senso perpendicolare alla stessa, mobili con le escursioni respiratorie. La presenza di queste linee, apprezzabili in gruppi, fino ad oscurare l'aspetto del parenchima polmonare normo areato, è suggestiva per sindrome interstiziale.
 - ispessimento irregolare e granuloso della pleura;
- quadro avanzato

- consolidamenti: aree ipoecogene sub-pleuriche con margini irregolari aggettanti nel contesto del parenchima polmonare ben areato, a volte circondate da linee B;
- complicanze
 - pneumotorace: mancanza del normale movimento di scorrimento pleurico "*sliding*" ed apprezzabilità del *lung points*, che è il punto di passaggio fra pleura scollata e pleura regolare;
 - versamento pleurico: la sensibilità diagnostica dell'ecografia è maggiore dell'RX e comunque superiore alla TC, per le piccole quantità di versamento e per i versamenti organizzati.

Con l'ecografia è anche possibile effettuare una stima quantitativa del versamento ed una valutazione sull'evoluzione / regressione dei fenomeni di organizzazione.

Il limite maggiore della sensibilità ed accuratezza diagnostica dell'ecografia sta nell'impossibilità di visualizzare lesioni, anche grossolane, non in contatto con la pleura polmonare e nella presenza di zone non ecograficamente completamente esplorabili come per esempio le regioni sottoscapolari ed apicali¹².

Per una standardizzazione del grado di impegno parenchimale è stato stabilito uno score ecografico (*Lung Ultrasound Score – LUS*), attribuendo un punteggio da zero a tre per ciascuna delle dodici aree esaminate:

- 0 = normale,
- 1 = linee B \geq 3 per campo,
- 2 = linee B confluenti ("*white lung*")
- 3 = consolidamenti.

Un punteggio pari a zero indica un polmone sano, mentre pari a

trentasei implica un quadro interstiziale avanzato⁶.

L'ecografia addominale e degli altri distretti corporei non ha indicazione specifica nella valutazione iniziale dei pazienti, ma si è rivelata di supporto nello studio vascolare degli arti superiori e inferiori a causa dell'aumentato rischio di Trombosi Venosa Profonda (TVP) correlato a tale infezione^{10, 13}.

Radiografia

L'esame radiografico (X Rays – RX) consente un primo inquadramento dei pazienti, soprattutto in Pronto Soccorso (PS), e può guidare la diagnosi differenziale verso possibili cause di impegno parenchimale polmonare non COVID-19 relate¹⁰.

La sensibilità della metodica è pari al 69% per la diagnosi di polmonite COVID-19, potendo risultare negativa nelle fasi precoci¹⁴.

I quadri radiografici in caso di polmonite COVID-19 possono essere divisi in quattro categorie¹⁴:

- I. RX torace negativo: specialmente nelle fasi iniziali di malattia;
- II. segni tipici: opacità alveolari, che nelle fasi avanzate tendono alla confluenza sino al completo opacamento polmonare, la cui distribuzione è solitamente bilaterale e sub-pleurica con maggior coinvolgimento dei lobi inferiori (Fig. 1);
- III. segni indeterminati e segni riscontrati nei pazienti COVID-19 ma causati da altre patologie: opacità *ground glass* distribuite monolateralmente o con prevalente coinvolgimento dei lobi superiori o medio;
- IV. segni atipici: consolidazioni lobari, masse o noduli polmonari, pattern miliare, cavitazioni, versamento pleurico (riscontrato solo nel 3% dei pazienti e perlopiù nelle fasi avanzate di malattia).

L'esame RX torace al letto è un valido strumento per il monitoraggio evolutivo della polmonite per i pazienti in terapia intensiva e in degenza¹⁰. Inoltre, consente di valutare l'insorgenza di complicanze, quali pneumoperitoneo, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo e la localizzazione dei *device* esterni, come cateteri venosi centrali, drenaggi e di Ossigenazione ExtraCorporea a Membrana (ECMO).

Diversi sono gli studi che hanno proposto i criteri per la stratificazione del coinvolgimento polmonare. Tutti gli autori hanno utilizzato proiezioni antero-posteriori o postero-anteriori, dividendo il campo polmonare in diverse regioni, o tramite i confini anatomici o in due/tre aree uguali, e assegnando o un numero o una percentuale al grado di interessamento parenchimale, ottenendo, quindi un *severity score*¹⁵⁻¹⁷.



Fig. 1. Radiografia del torace eseguita in proiezione postero-anteriore con decubito semi-ortopnoico. Si documentano multiple e confluenti aree di ipodiafania parenchimale. Presenza di device esterni quali: catetere venoso centrale (CVC), sondino nasogastrico (SNG) e tubo endotracheale (TET).

Tomografia computerizzata

La TC è il gold standard nella valutazione della polmonite COVID-19, anche nelle fasi iniziali, per l'elevata sensibilità ed è utile nel valutare la severità ed il decorso della malattia¹⁸ (Tab. 1, 2).

I reperti caratteristici sono:

- quadro all'esordio
 - o pattern «GG» puro, focale o multifocale;
 - o aree a "vetro smerigliato" o "ground glass" (GG) multifocali e bilaterali, associate ad aree di consolidazione con distribuzione a chiazze, prevalentemente periferiche/subpleuriche e con

maggior coinvolgimento delle regioni posteriori e dei lobi inferiori (Fig. 2, 3);

- o pattern «crazy paving»: aree «GG» sovrapposte a ispessimento liscio dell'interstizio interlobulare e intralobulare;

- quadro avanzato

- o presenza esclusiva di consolidazioni, del "reversed halo sign" (area focale di «GG» delimitata da anello periferico +/- completo di consolidazione), di cavitazioni, calcificazioni, linfadenopatie e versamento pleurico: reperti poco frequenti.

Categoria	Livello di sospetto per coinvolgimento polmonare di COVID-19	Descrizione
CO-RADS 0	Non interpretabile	Scansione tecnicamente insufficiente per assegnare un punteggio
CO-RADS 1	Molto basso	Normale o non -infettivo
CO-RADS 2	Basso	Tipico di altre infezioni ma non di COVID-19
CO-RADS 3	Equivoco/non sicuro	Caratteristiche compatibili con COVID-19, ma anche con altre malattie
CO-RADS 4	Elevato	Sospetto per COVID-19
CO-RADS 5	Molto elevato	Tipico per COVID-19
CO-RADS 6	Comprovato	RT PCR positiva per SARS-CoV-2

Tab. 1. CO-RADS.

Categoria	Descrizione
CO-RADS 0	Scelto se nessuna delle cinque categorie può essere assegnata a causa di scansioni incomplete o di qualità insufficiente, ad esempio a causa di modici artefatti dovuti a tosse o respirazione.
CO-RADS 1	Indica un livello molto basso di sospetto per il COVID-19 sulla base di una TC normale o di risultati TC di inequivocabile eziologia non infettiva. Utilizzando questa definizione, l'enfisema lieve o grave, i noduli periscissurali , i tumori polmonari o la fibrosi sono classificati come CO-RADS 1. La categoria è identica alla categoria "negativa per polmonite" della dichiarazione di consenso RSNA (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 2	Implica un livello basso di sospetto per il COVID-19, sulla base di risultati TC dei polmoni tipici dell'eziologia infettiva ma non compatibili con COVID-19. Esempi sono la bronchite, la bronchiolite infettiva, la broncopolmonite, la polmonite lobare e l'ascesso polmonare. Le caratteristiche includono il segno "albero in fiore", opacità nodulare centriobulare , consolidamento lobare o segmentale e cavitazione polmonare. Queste caratteristiche sono simili a quelle della categoria "aspetto atipico" della dichiarazione di consenso RSNA (Simpson et al., 2020). Ai casi con ispessimento settale interlobulare liscio con versamento pleurico, che fa anche parte di questa categoria nella classificazione di RSNA, viene assegnato CO-RADS 1 se considerato tipico per l'edema polmonare interstiziale o CO-RADS 3 se opacità a vetro smerigliato che può simulare il coinvolgimento polmonare da COVID-19. Questa scelta è stata fatta perché CO-RADS descrive il coinvolgimento polmonare e non il coinvolgimento cardiaco di COVID-19.
CO-RADS 3	Implica risultati equivoci per il COVID-19 basandosi su caratteristiche TC che possono essere trovate anche in altre polmoniti virali o eziologie non infettive. I risultati includono: vetro smerigliato peri-ilare, vetro smerigliato omogeneo esteso con o senza risparmio di alcuni lobuli polmonari secondari, o vetro smerigliato insieme a ispessimento settale interlobulare liscio con o senza versamento pleurico in assenza di altri reperti TC tipici. CO-RADS 3 include anche piccole opacità a vetro smerigliato che non sono centriobulari (altrimenti CO-RADS 2) o non situate vicino alla pleura viscerale (altrimenti CO-RADS 4). Inoltre, contiene modelli di consolidamento compatibili con l'organizzazione della polmonite senza altri reperti tipici di COVID-19. Questa categoria si sovrappone parzialmente alla categoria "aspetto indeterminato" della dichiarazione di consenso RSNA, ma include quei casi con minore probabilità di COVID-19 (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 4	Implica un alto livello di sospetto per COVID-19 sulla base di risultati TC tipici di COVID-19 ma che mostrano alcune sovrapposizioni con altre polmoniti (virali). I risultati sono simili al CO-RADS 5 ma non si trovano a contatto con la pleura viscerale o si trovano in modo unilaterale, sono in una distribuzione peri-broncovascolare predominante o sono sovrapposti a gravi anomalie polmonari preesistenti diffuse. CO-RADS 4 comprende le caratteristiche della categoria "aspetto indeterminato" della dichiarazione di consenso RSNA che sono associate a una maggiore probabilità di COVID-19 (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 5	Implica un livello molto alto di sospetto per il COVID-19 sulla base di risultati TC tipici. Le caratteristiche obbligatorie sono opacità a vetro smerigliato, con o senza consolidamenti, nelle regioni polmonari vicine alle superfici pleuriche viscerali, comprese le scissure, e una distribuzione bilaterale multifocale. Altre classificazioni descrivono solo una posizione periferica, ma è tipica anche la vicinanza alla scissura pleurica minore o maggiore. Può essere presente risparmio subpleurico . Non è presente in modo frequente la predominanza del lobo inferiore precedentemente descritta in casi altrimenti tipici di RT-PCR positivi e quindi la predominanza del lobo inferiore è stata esclusa come caratteristica richiesta.

Tab. 2. CO-RADS.

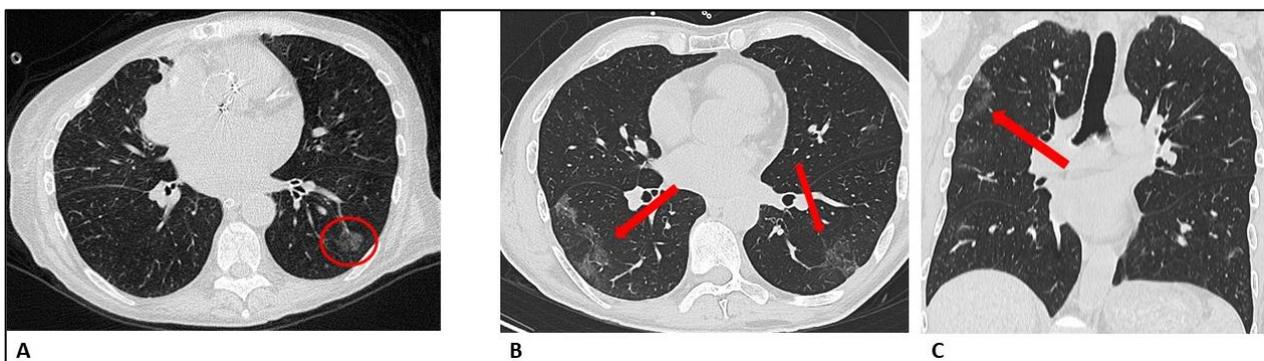


Fig. 2. TC del torace: A) Visualizzabile unica area a "vetro smerigliato" localizzata nel lobo inferiore sinistro (cerchio). B) C) Immagini sul piano assiale e coronale raffiguranti multiple aree di addensamento parenchimale con aspetto "a vetro smerigliato" (freccia) a distribuzione multifocale sub-pleurica localizzate prevalentemente nel lobo superiore e nel lobo inferiore a destra.

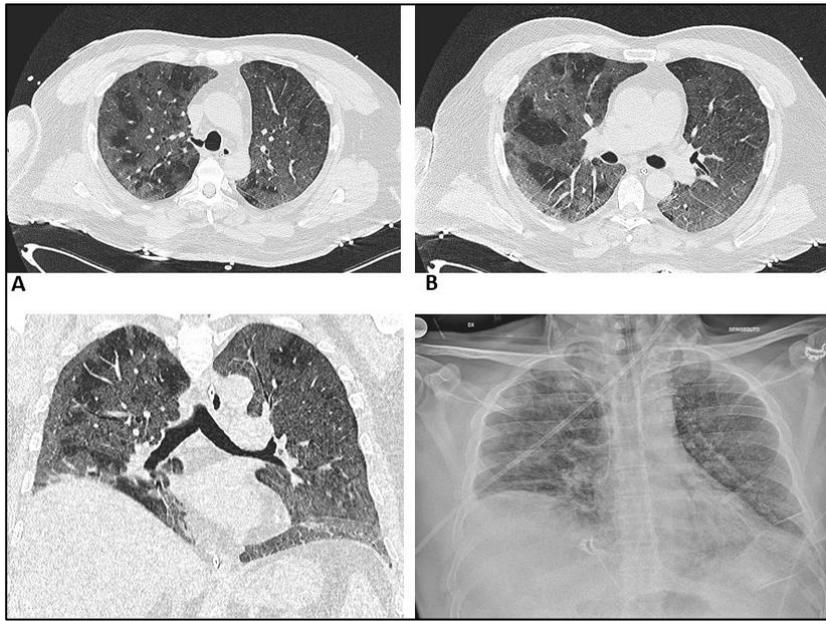


Fig. 3. A) B) C) Immagini sul piano assiale e coronale raffiguranti estese alterazioni “a vetro smerigliato” a distribuzione prevalentemente peri-broncovascolare, associate a modesto ispessimento dei setti interlobulari. Non versamento pleurico né pericardico. D) Radiografia del torace eseguita in proiezione postero-anteriore con decubito semi-ortopnoico che mostra multiple aree di ipodiafania parenchimale; presenza di CVC e SNG.

Complicanze

Complicanze neurologiche

Le complicanze neurologiche possono interessare sia il sistema nervoso centrale che periferico, variando da manifestazioni aspecifiche, quali mal di testa, mialgia e

alterazione dello stato mentale a sindromi che richiedono immediata assistenza medica^{19, 20} (Tab. 3). Mao et al. nel loro studio retrospettivo condotto su un campione di 214 pazienti, hanno dimostrato che il 36.4% presentava manifestazioni neurologiche²¹.

Complicanze	Descrizione
Acute	<ul style="list-style-type: none"> - <u>complicanze specifiche</u>: complicanze cerebrovascolari, emorragia subaracnoidea e cerebrale massiva, encefalopatia acuta necrotico emorragica, encefalite, meningite, mielite acuta, epilessia, <u>rabdomioliisi</u>, polineuropatia simmetrica, disturbi demielinizzanti (sindrome di <u>Guillain-Barré</u>, Miller e Fisher), encefalite da anticorpi anti- <u>N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDA)</u> - <u>complicanze non specifiche</u>: cefalea (sintomo più comune), alterazioni dello stato mentale, vertigini, ageusia, anosmia, mialgia, fatica, depressione dello stato di coscienza
Post-acute	spossatezza, perdite di memoria, alterazioni della concentrazione, problemi del sonno, tosse, dispnea
Sintomatologia neurologica in età pediatrica	mal di testa, meningismo, encefalite virale, alterazioni dello stato mentale e del movimento oculare, miosite, distonia degli arti inferiori, <u>tromboembolia vasculite</u>
Effetti collaterali neurologici associati ai trattamenti <i>versus</i> Covid-19	<ul style="list-style-type: none"> - Trattamento combinato con <u>Lopinavir - Ritonavir</u>: <u>acusia neurosensoriale bilaterale</u> - Trattamento prolungato con corticosteroidi: sintomi neuropsichiatrici, perdita di memoria e alterazioni cognitive - Eritropoietina (EPO): effetti neuroprotettivi e neurogenerativi

Tab. 3. Complicanze neurologiche da SARS-CoV-2.

Complicanze toraciche

La sindrome da distress acuto respiratorio (ARDS) si stima sia presente in circa il 22.5% dei casi (*range* 17-29%) ed è la causa più frequente di ricovero in Terapia Intensiva e di mortalità nei pazienti COVID-19. È caratterizzata da un onset acuto di edema polmonare non cardiogeno, ipossiemia e richiede la ventilazione meccanica. La radiografia e la TC del torace mostrano diffuse e bilaterali consolidazioni polmonari tendenti alla confluenza con segni di edema polmonare¹⁸.

I pazienti presentano uno stato di ipercoagulabilità (rialzo dei valori ematici del D-Dimero) che aumenta il rischio di tromboembolia polmonare, che varia dal 17% al 35% dei soggetti infetti sottoposti a TC con mezzo di contrasto, con una diagnosi media di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi¹⁸ (Fig. 4).

È riportato in letteratura che circa il 10% dei pazienti ricoverati con COVID-19 sviluppi infezioni secondarie, principalmente dovute a batteri e, più raramente, a funghi. Si deve sospettare nel caso in cui all'esame TC si documentino ulteriori consolidazioni alveolari, con distribuzione lobare, associate a versamento pleurico e linfadenomegalie¹⁸.

Come conseguenza del danno polmonare si può associare l'ipertensione polmonare.

Il pneumotorace, stimato intorno al 1% dei casi, ha un'eziopatogenesi non del tutto chiara, che potrebbe essere collegata ai cambiamenti fibrotici e cistici degli alveoli o all'aumento della pressione intratoracica causata dalla tosse prolungata e/o dalla ventilazione meccanica; infatti il barotrauma è il fattore di rischio principale per lo sviluppo del PNX²² (Fig. 4). Anche, per lo pneumomediastino, l'eziopatogenesi non è del tutto nota, probabilmente l'aumento della pressione alveolare e il danno diffuso alveolare possono essere alla base dell'insorgenza; inoltre la tosse pronunciata che si manifesta in risposta al virus potrebbe far parte delle cause del pneumomediastino spontaneo. L'insorgenza è correlata ad una cattiva prognosi²³.

Le complicanze cardiache si presentano nel 30% dei casi dei pazienti ospedalizzati, e salgono sino al 50% dei casi nei soggetti con anamnesi positiva per pregresse patologie cardiache: infarto, miocardite, cardiomiopatie, aritmie, arresto cardiaco, scompenso cardiaco, eventi trombo-embolici²⁴⁻²⁶. Il versamento pericardico si manifesta nel 5.2% dei pazienti con condizioni cliniche severe/critiche; sebbene sia un segno aspecifico, il radiologo deve sempre pensare ad un possibile danno cardiaco quando è presente¹⁸.

Come sequele tardive, si annoverano la fibrosi polmonare e le bronchiectasie²⁷.

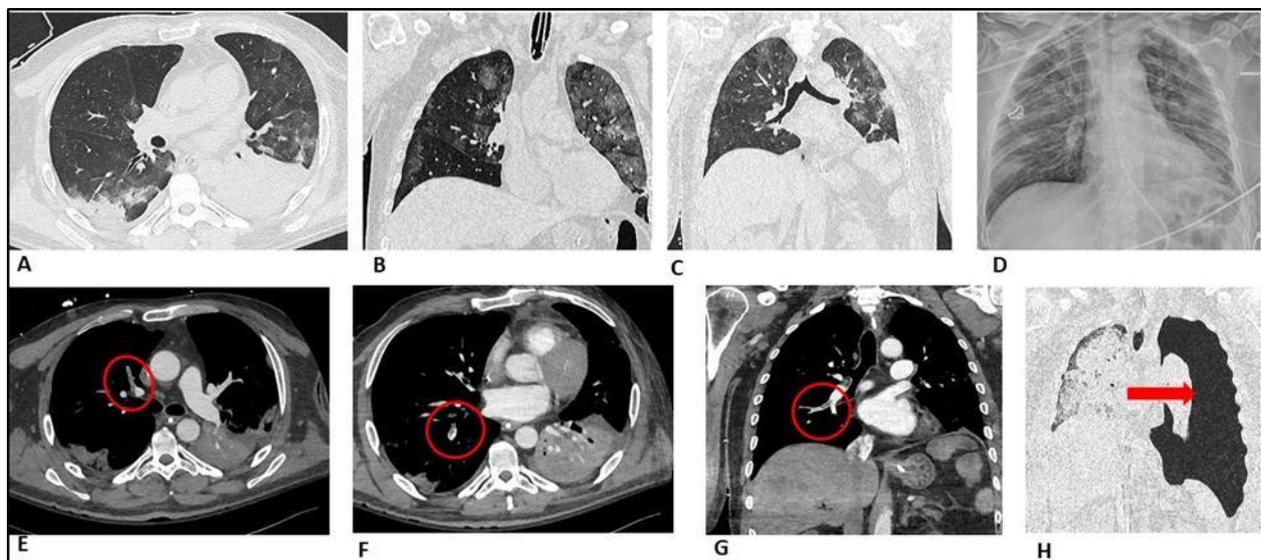


Fig. 4. A) B) C) Le immagini mostrano la presenza di multiple aree “a vetro smerigliato” con distribuzione diffusa bilateralmente, con associate consolidazioni parenchimali bilaterali che sono più evidenti nei lobi inferiori ed in sede mantellare posteriore nei lobi superiori. Si associa modesto versamento pleuricobilaterale. D) L’esame radiografico eseguito il giorno dopo la TC riportata nelle figure A – B –C conferma la presenza di multiple aree di ipodiafania parenchimale con aspetto maggiormente addensato proiettivamente in sede basale. Presenza di TET, CVC e di SNG. E) F) G) Nelle scansioni riportate si documentano multipli difetti endoluminali di natura trombo-embolica (cerchio) documentati al settimo giorno del ricovero. H) Pneumotorace massivo a sinistra (freccia), sopraggiunto al quindicesimo giorno del ricovero, associato a collasso atelettasico verso l’ilo del parenchima omolaterale e a lieve shift del mediastino verso destra.

Complicanze addominali

Dalla pratica clinica, è emerso che non di rado le prime manifestazioni cliniche siano addominali, come dolore addominale, vomito, diarrea o disordini epato-biliari, anche alterazioni renali e pancreatiche sono state descritte in letteratura ma con una frequenza ancora più rara. L’interessamento dei visceri addominali e dell’apparato gastrointestinale sembra essere correlato all’esposizione dell’Enzima di Conversione dell’Angiotensina II (ACE2) espresso nel tratto gastrointestinale e biliare²⁸ (Tab. 4).

Complicanze post vaccino

Tra le complicanze post-vaccino sicuramente vanno annoverati i disturbi tromboembolici, che hanno smosso l’opinione

sia pubblica che scientifica, in particolare dopo vaccino *Vaxzeria* (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca) e *Janssen* (Ad.26. COV2.S, Johnson & Johnson). A tal proposito, l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un documento dichiarante che i casi di trombosi venosa dopo somministrazione di vaccino non sono superiori rispetto ai casi della popolazione non vaccinata, sebbene siano stati descritti episodi di trombosi venosa dei seni cerebrali e/o di trombosi venosa splenica, associati spesso a piastrinopenia e trombosi multiple, con sanguinamenti attivi e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Questi eventi sono stati osservati quasi esclusivamente entro circa tre settimane dalla vaccinazione in soggetti sani con età inferiore a 60 anni, prevalentemente donne²⁹.

Complicanze	Descrizione
Renali	insufficienza renale acuta (20-40% dei Pz ospedalizzati) cistite interstiziale e/o emorragica Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
Epatobiliari il fegato è l’organo più frequentemente coinvolto dopo i polmoni, sebbene le sequele rilevanti siano rare	livelli aumentati degli enzimi epatici (AST – ALT –GGT) steatosi insufficienza epatica fulminante: rara trombosi portale – trombosi vene epatiche colecistite acuta: dovuta alla stasi biliare
Pancreatiche	pancreatite acuta
Gastrointestinali possono essere l’unica manifestazione o la prima.	gastrite enterite e/o colite ischemia intestinale: stato pro-trombotico perforazione intestinale <u>pneumatosi</u> intestinale: idiopatica o più frequentemente secondaria (ischemia cronica intestinale, necrosi o ostruzione intestinale, cause iatrogene)
Infarti di organi addominali (18%)	
Gonadiche	orchite autoimmune
Muscolo-scheletriche	<u>rabdomiolisi</u>
<u>Multiorgan failure (MOF)</u>	

Tab. 4. Complicanze addominali da SARS-CoV-2.

Conclusioni

Le tecniche di *imaging* hanno avuto e continuano ad avere un ruolo fondamentale nel management dei pazienti Covid-19, in particolare la TC che permette una buona valutazione iniziale e dell'evoluzione della malattia.

Con l'avvento dei test molecolari rapidi, l'attribuzione del giusto ruolo alle diverse metodiche di imaging e la standardizzazione sulla gestione e sulla terapia, il management dei pazienti nel tempo è diventato più agevole.

In epoca post-vaccino, abbiamo riscontrato, in accordo con quanto divulgato dagli organi di informazione scientifica, che nonostante la positività al test molecolare l'interessamento polmonare nei vaccinati era minore rispetto ai non vaccinati.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown causes: China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. Published January 5, 2020. Accessed June 6, 2020.
3. World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>. Published March 12, 2020.
4. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295: 715-21.
5. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest* 2020; 158: 106-16.
6. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1459-62.
7. Youssef A, Cavalera M, Azzarone C, et al. The use of lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: A narrative review with specific focus on its role in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020; 27(S Pt 1): e64e75.
8. Gregori G, Sacchetti R. Lung ultrasound in outpatient approach to children with suspected COVID 19. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 171.
9. Pontet J, Yic C, Díaz-Gómez JL, et al. Impact of an ultrasound-driven diagnostic protocol at early intensive-care stay: a randomized-controlled trial. *Ultrasound J* 2019; 11: 24.
10. FISM – Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM). Utilizzo della diagnostica per immagini nei pazienti Covid 19. <https://www.sirm.org/wp-content/uploads/2020/03/DI-COVID-19-documento-intersocietario.pdf>.
11. Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU). Prima linea Covid-19 Ecografia in urgenza. Versione 1.0 – 08 aprile 2020
12. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46: 849-50.
13. Cisbani E, Dini V, Grande S, et al. Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. ISS Rapporto COVID-19 n. 55/2020. Versione del 7 luglio 2020.
14. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)* 2021; 63: 56-73.
15. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med* 2020; 125: 509-13.
16. Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. *Radiol Med* 2020; 125: 461-4.
17. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018; 73: 840-6.

18. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2020; 40: 1848-65.
19. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int* 2021; 13: 102-19.
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
21. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol* 2020; 75: 323-5.
22. Zantah M, Dominguez Castillo E, Townsend R, Dikengil F, Criner GJ. Pneumothorax in COVID-19 disease- incidence and clinical characteristics. *Respir Res* 2020; 21: 236.
23. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e236519.
24. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1504-7.
25. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2021; 42: 206. Erratum in: *Eur Heart J* 2021; 42: 191.
26. Topol EJ. COVID-19 can affect the heart. *Science* 2020; 370: 408-9.
27. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology* 2021; 3010: E383-E395.
28. Caruso D, Zerunian M, Pucciarelli F, et al. Imaging of abdominal complications of COVID-19 infection. *BJR Open* 2021; 2: 20200052.
29. Agenzia Italiana del Farmaco. Complicanze tromboemboliche post-vaccinazione anti-COVID-19 con Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca) o con COVID-19 Vaccine Janssen (Ad.26. COV2.S, Johnson & Johnson). https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Documento_esperti_coagulazione.pdf.

Dott.ssa Margherita Trinci, UOSD Radiologia Urgenza-Emergenza, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Dott.ssa Rita Stefanucci, Dipartimento di Radiologia, Università Campus Bio-medico, Roma

Dott. Andrea Garipoli, Dipartimento di Radiologia, Università Campus Bio-medico, Roma

Dott. Antonio Galluzzo, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Dott. Michele Galluzzo, UOSD Radiologia Urgenza-Emergenza, Azienda Ospedaliera San Camillo- Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
margherita.trinci@libero.it

Imaging nel post COVID-19

S. Ianniello, F. Di Stefano

La malattia nota come COVID-19 è causata dal virus SARS-CoV-2, ed è emersa per la prima volta a Dicembre 2019 a Wuhan, in Cina, come casi atipici di polmonite interstiziale e successivamente diffusasi in quasi tutte le nazioni del mondo causando una Pandemia.

Lo spettro clinico è ampio e comprende infezioni asintomatiche, lievi malattie del tratto respiratorio superiore e polmoniti interstiziali gravi fino all'insufficienza respiratoria (ARDS) che richiedono supporto di ossigenazione o intubazione in Terapia Intensiva.

All'inizio dell'infezione, SARS-CoV-2 colpisce le cellule, come le cellule epiteliali nasali e bronchiali e i pneumociti, attraverso la proteina virale strutturale spike (S) che si lega al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2). La serina proteasi trans-membrana di tipo 2 (TMPRSS2), presente nella cellula ospite, promuove l'assorbimento virale scindendo ACE2 e attivando la proteina SARS-CoV-2 S, che media l'ingresso del coronavirus nelle cellule ospiti. ACE2 e TMPRSS2 sono espressi nel bersaglio ospite cellule, in particolare le cellule epiteliali alveolari di tipo II¹.

Inoltre, la risposta infiammatoria virale, costituita sia dalla risposta immunitaria innata che da quella adattativa (che comprende l'immunità umorale e cellulo-mediata) genera un rilascio eccessivo di citochine, tanto da dare luogo alla cosiddetta "tempesta citochinica".

Oltre alle cellule epiteliali, SARS-CoV-2 infetta le cellule endoteliali dei capillari polmonari, accentuando la risposta infiammatoria e innescando un afflusso di

monociti e neutrofili che possono provocare la formazione di micro-trombi e contribuire all'elevata incidenza di complicanze trombotiche, come l'embolia polmonare.

I pazienti con COVID 19 vengono abitualmente sottoposti a profilassi tromboembolica con eparina a basso peso molecolare, secondo la raccomandazione di tutte le linee guida internazionali, allo scopo di ridurre o eliminare il rischio di insorgenza di tromboembolismo².

La tomografia computerizzata (TC) è la tecnica radiologica più sensibile per la diagnosi di COVID-19, nell'evidenziare alterazioni polmonari sia in fase iniziale che tardiva.

Nella fase iniziale della malattia COVID 19 (*early stage*) si rileva la presenza di infiltrati infiammatori mononucleati interstiziali ed edema che appaiono all'imaging TC come opacità a vetro smerigliato (GGO).

Queste aree a vetro smerigliato (GGO) sono distribuite prevalentemente in sede periferica pluri-segmentaria e bilaterale.

Nella fase "*progressive/peak stage*" si associa oltre alle aree di GGO un ispessimento dell'interstizio intra ed interlobulare con aspetto a *crazy paving* e con tendenza alla consolidazione parenchimale conseguente all'edema polmonare che riempie gli spazi alveolari. Si associa inoltre la formazione di membrana ialina, compatibile con la sindrome da distress respiratorio acuto in fase iniziale (ARDS)³.

Nella fase tardiva (15 gg) post acuta si evidenziano bande lineari, curvilinee prevalentemente in sede subpleurica,

associate a ispessimenti reticolari con distorsione parenchimale e bronchiectasie determinando un aspetto similfibrotico.

La TC è stata utilizzata non solo per la valutazione iniziale del coinvolgimento polmonare e della sua estensione, ma anche per predire la prognosi e la mortalità, identificare le complicanze, guidare i piani di trattamento e monitorare i risultati polmonari dei pazienti dopo il trattamento.

In particolare, la valutazione TC con software quantitativi (*Quantitative Computed Tomography* [QCT]) si è dimostrata preziosa nel determinare le implicazioni prognostiche^{4,5}.

L'analisi quantitativa computerizzata dell'esame TC può essere utilizzata per la valutazione quantitativa del parenchima polmonare normalmente areato e delle aree compromesse non areate e quindi guidare i clinici sui piani di trattamento, sul tipo di ventilazione e su quale paziente avrà bisogno di eventuale intubazione.

La valutazione della quantificazione del parenchima polmonare normalmente areato si correla con il cosiddetto concetto di "*baby lung*", nato nel 1987 quando l'analisi quantitativa della TC ha dimostrato che, nell'ARDS grave, la quantità di tessuto polmonare ventilabile di un adulto era simile a quella di un bambino sano di 6 anni.

La compliance del sistema respiratorio si correla in maniera lineare alle dimensioni del "*baby lung*", suggerendo che il polmone, nella sindrome da distress respiratorio acuto, non sia rigido bensì piccolo e abbia un'elasticità intrinseca in sostanza normale.

Inizialmente pensavamo che il "*baby lung*" fosse una struttura anatomica distinta situata nelle regioni non declivi del polmone. La ridistribuzione delle densità che si osserva nella posizione prona ha però dimostrato che il "*baby lung*" è un concetto funzionale e non anatomico. Ciò che era assolutamente nuovo era la scoperta che la compliance respiratoria

si correlava bene solamente alla quantità di tessuto normalmente aerato e non alla quantità di tessuto non aerato⁶.

In letteratura ci sono pochi studi radiologici sul follow up a distanza dei pz con COVID-19.

Uno dei primi lavori pubblicati è quello di Laghi nel 2020 sul follow up a distanza di 6 mesi con esame Tc del torace. Tale studio ha evidenziato all'imaging TC nel 72% dei pazienti delle sequele tardive simil-fibrotiche⁷.

L'analisi multivariata ha mostrato che il sesso maschile, la tosse, la linfocitosi e il volume polmonare normo-aerato all'analisi quantitativa della TC del torace sono predittori significativi di cambiamenti simili alla fibrosi al follow-up di 6 mesi, dimostrando una correlazione inversa (sensibilità, 100%; specificità, 73%).

In un successivo studio di Han alla TC di follow-up a distanza di 6 mesi è stata osservata evidenza di alterazioni simil-fibrotiche in 40/114 (35%) dei pazienti (gruppo n. 1), mentre i restanti 74/114 (65%) pazienti (gruppo n. 2) hanno mostrato o risoluzione radiologica completa (43/114, 38%) o opacizzazione residua a vetro smerigliato / ispessimento interstiziale (31/114, 27%)⁸.

I pazienti con alterazioni simil-fibrotiche polmonari hanno mostrato una maggiore incidenza di ARDS durante il ricovero (63%, 25/40), che è quindi anche un predittore di alterazioni simil-fibrotiche. Tuttavia, rimane incerto se i cambiamenti di tipo fibrotico osservati in questo studio rappresentino una vera malattia polmonare fibrotica e resta da indagare se questi cambiamenti di tipo fibrotico, riscontrati a 6 mesi, riflettano un cambiamento permanente nel polmone.

Il pattern TC predominante al follow-up TC nei pazienti del gruppo 2 è stata l'evidenza di aree di GGO, ma con densità visivamente diminuita, con aspetto a "*melting sugar*" il

che può indicare la graduale regressione dell'infiammazione e la ri-espansione degli alveoli.

Le conclusioni di questo studio sono che la TC di follow-up a sei mesi ha mostrato cambiamenti di tipo fibrotico polmonare in più di un terzo dei pazienti sopravvissuti a una grave polmonite da COVID-19. Questi cambiamenti sono associati ad età avanzata, sindrome da distress respiratorio acuto, degenze ospedaliere più lunghe, tachicardia, ventilazione meccanica non invasiva e punteggio TC (*lung score*) iniziale più elevato.

In un'ultima review ancora in via pubblicazione Wells ha specificato come la fibrosi apparente alla TC non è sinonimo di fibrosi vera che è definita istologicamente⁹.

Le bande che spesso si vedono nella fase tardiva della malattia possono rappresentare atelectasie e polmonite organizzativa limitate.

La prevalenza di bronchiectasie diminuisce alla TC di follow-up e questo sembra rappresentare una regressione delle bronchiectasie da trazione non associate quindi ad un processo fibrotico¹⁰.

La maggior parte dei segni TC regredisce a distanza di 6 mesi, e le alterazioni simil-fibrosi che si evidenziano sono impossibili da interpretare.

Molti pazienti con anomalie limitate a 6 mesi hanno dubbio significato clinico, anche se in una minoranza di casi la malattia residua è clinicamente significativa.

L'aumento dell'età e la presenza di comorbilità non sono legati alla presenza di malattia residua a 6 mesi.

I limiti di questi studi sono: piccoli gruppi di pazienti ed il limite di tempo del follow-up di soli 6 mesi. I pazienti con alterazioni di tipo fibrotico richiedono un follow-up più lungo per determinare se le modifiche di tipo fibrotico sono permanenti, progressive o reversibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
2. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: 1358-64.
3. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thor Imag* 2020; 35: 219-27.
4. Tang L, Zhang X, Wang Y, Zeng X. Severe COVID-19 pneumonia: assessing inflammation burden with volume-rendered chest CT. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; 2: e200044.
5. Lanza E, Muglia R, Bolengo I, et al. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation. *Eur Radiol* 2020; 30: 6770-8.
6. Gattinoni L, Meissner, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intens Care Med* 2020; 46: 1438-40.
7. Caruso D, Guido G, Zerunian M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month chest CT follow-up. *Radiology* 2021; 301: E396-E405.
8. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six -month follow-up chest ct findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177-E186.
9. Wells AU, Devaraj A. Residual lung disease at six-month follow-up CT after COVID-19: clinical significance is a key issue. *Radiology* 2021; 301: E406-E408.
10. Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Medicine* 2021; 19: 191. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02056-8>.

Dott.ssa Stefania Ianniello, Dott.ssa Federica Di Stefano - U.O.S.D Diagnostica per immagini, INMI L. Spallanzani, Roma

Per la corrispondenza:
federica.distefano@inmi.it
stefania.ianniello@inmi.it

100 anni di storia della terapia insulinica (1921-2021), il racconto. E l'evoluzione della terapia insulinica con le altre innovazioni terapeutiche nel diabete

R. Giordano

Premessa

Nel 1921, alcuni ricercatori dell'Università di Toronto fecero una scoperta scientifica che rivoluzionò per sempre il trattamento del diabete: la scoperta dell'insulina. Negli ultimi 100 anni, sono stati compiuti grandi progressi nel trattamento insulinico per aiutare le persone con diabete. La scoperta dell'insulina e gli sviluppi successivi hanno rivoluzionato il trattamento del diabete, cambiandolo e salvando le vite delle persone. Vogliamo celebrare insieme i 100 anni dalla scoperta dell'insulina e dal suo lancio, ricordando i progressi che sono stati fatti e quelli che continueremo a fare per migliorare le soluzioni terapeutiche per centinaia di milioni di persone nel mondo. Nel 1922, Leonard Thompson, un ragazzo di 14 anni sul punto di morte a causa del diabete, è stata la prima persona al mondo a ricevere una iniezione di insulina. I suoi valori di glucosio rientrarono nella norma nell'arco di 24 ore. Sebbene siano stati fatti progressi dai tempi di Leonard Thompson, la lotta contro il diabete non è ancora finita.

La storia della scoperta dell'insulina

Voglio iniziare la mia relazione, in cui racconterò la storia della scoperta dell'insulina nel centenario di questo straordinario evento, 1921-2021, con una citazione proprio di Banting, lo scopritore, sul

senso della vita e di come le casualità la possono indirizzare in un modo o in un altro, prendendo o perdendo il treno giusto.

“A me è successo: stavo sbuffando ed arrancando sopra il mio treno su per la collina, ed il motore pur andando a tutta forza era lento e impantanato nella fanghiglia ed allora, sono saltato su di un'altra locomotiva, che andava in senso inverso, ho impresso una ulteriore accelerazione alla mia vita ed ho cominciato ad andare veloce su di un morbido, nevoso manto stradale.

Il potere o le capacità non servono a niente se non si corre sulla strada giusta. Le persone hanno diverse possibilità di arrivare al potere o di fare le cose migliori. Ma la domanda che ci si pone sempre è: siamo sulla strada giusta?

Il nostro viaggio è quello che doveva essere, o stiamo sbagliando direzione?

Il nostro tempo è determinato, ed è difficile da misurarsi, scorre via ma scorre sulla strada che è stata segnata dalla locomotiva che noi abbiamo scelto. Questo non va mai dimenticato.

In una notte d'insonnia, quando pensavo ai miei debiti, a quanto fossi infelice, e non mi riusciva d'addormentarmi, ebbi l'idea che avrebbe cambiato la storia del diabete. Stavo

leggendo un articolo pubblicato su una rivista medica che mi era arrivata quel giorno, dal titolo "La relazione tra le isole di Langherans ed il diabete in un caso di litiasi pancreatica" di un certo Moses Barron.

Tra le varie cose c'era scritto che chi aveva un danno delle isole di Langherans diventava diabetico e che il danno era un danno da ostruzione...."

Queste le parole di Banting, ma io voglio raccontarvi questa storia dall'inizio e la storia comincia con l'allargarsi del conflitto della Grande Guerra.

Frederick Banting si presenta volontario, viene arruolato e mandato in Europa, passando il 1917 a Londra, nelle retrovie, in forza al Canadian Army Medical Corp. L'anno dopo, nel **1918**, diventato il capitano Banting raggiunge il fronte in Francia. E diventa un eroe di guerra. Premiato con la *Military Cross* per il coraggio sotto il fuoco, ferito in azione da uno shrapnel durante le ultime settimane del conflitto nella battaglia di Amiens Cambrai, il giorno 2 settembre. Tornato in patria, nel marzo del 1919, dopo una lunga convalescenza in Inghilterra, riprende l'attività di medico, ed è desideroso di cominciare a guadagnare per potersi sposare con Edith la sua fidanzata. Ma fa la fame, ed ha difficoltà persino a trovare pazienti. Una notte legge quell'articolo sull'ormone "Misterioso" del pancreas che regola la secrezione del glucosio...

"Sì. L'idea mi è venuta in Sogno, quella famosa notte d'insonnia ed infelicità. Mi sveglio di soprassalto, per colpa di una sirena antinebbia che geme poco lontano, e che mi sembra la sirena della contraerea che tanto mi dava inquietudine quando stavo in trincea. Mi tiro su a sedere sul letto, tutto sudato, dopo essere stato sballottato in un incubo in cui si uniscono una realtà grottesca e dei sogni folli e paurosi. Guardo l'orologio: sono le due. Accendo una lampada e prendo un appunto: 'Legare i dotti pancreatici di un cane. Aspettare

sei – otto settimane per la degenerazione. Prendere il residuo e farne un estratto, contro la glicosuria'. Poi spengo la luce, torno nel buio e riprendo a dormire, in compagnia dei miei fantasmi".

E, consigliato da un amico, va a Toronto dal famoso professor Macleod, grande esperto del ramo, per chiedergli di supportarlo in una ricerca. Gli tocca una lunga attesa in anticamera sotto gli occhi scrutanti della segretaria prima di essere ricevuto.

La segretaria, che si chiamava Maynard, è seduta davanti a lui, e faceva finta di occuparsi di una pratica, ma in realtà con la coda dell'occhio scrutava incuriosita Fred. Il quale poco prima di entrare si era reso conto di avere una macchia sulla giacca ed allora aveva messo le braccia incollate al corpo in modo tale da nasconderla.

Viene fatto entrare nello Studio di Macleod. Ecco il dialogo tra i due!!!

BANTING: *"Grazie Professore per avermi concesso questo appuntamento. Lei, che è uno dei maggiori esperti del metabolismo dei carboidrati".*

MACLEOD: *"Prego, dottore. Si accomodi. Ho letto quello che mi ha scritto. Vorrebbe fare una sperimentazione che sicuramente è molto interessante, me ne esponga i contenuti in sintesi".*

BANTING: *"Allora... A provocare il diabete è la carenza di una secrezione interna ormonale del pancreas, ma sappiamo che il pancreas ha anche una secrezione esterna, il succo pancreatico, che serve per la digestione. Allora, io penso che si possa riuscire ad isolare l'ormone, che vorrei chiamare isletina..."*

MACLEOD: *"Isletina, isletina... non suona bene. Sarebbe più bello... Insulina, visto che parliamo delle insule di Langherans, le pare?"* Ribatte Macleod da subito più innamorato di quel nome che della sperimentazione in sé.

BANTING: *“L’ormone si può isolare ostruendo con un legamento nell’animale il dotto pancreatico, io sono anche chirurgo. E favorire così la degenerazione di una porzione del pancreas, per ottenere la secrezione interna libera da quella esterna. Ovviamente allo scopo di utilizzarla nella terapia dei diabetici. Quindi professore le chiedo di supportare questa mia sperimentazione. Penso di poter ottenere grandi risultati”.*

Macleod per la prima volta lo guarda in volto, con un atteggiamento paternalistico e tollerante, che a Banting dà subito fastidio, mentre si accende la pipa.

MACLEOD: *“Già molti altri hanno tentato di preparare un estratto di pancreas contenente la secrezione interna. Ed hanno fallito proprio perché il contenuto era pieno anche dei fermenti digestivi della secrezione esterna e questi distruggono la secrezione interna”.*

BANTING: *“Scusi ma io insisto Professore! Proprio il legamento dei dotti pancreatici risolverà il problema, perché avrà come effetto la distruzione delle cellule produttrici dei fermenti digestivi”.*

Macleod butta un occhio all’orologio, s’è fatto tardi, vorrebbe iniziare a leggere le lettere che si trovano sulla sua scrivania, e sta diventando un po’ meno tollerante.

MACLEOD: *“Io penso che lei... dottor Banting, ha solo una vaghissima idea sui lavori che sono stati scritti riguardo agli effetti degli estratti pancreatici nel diabete. Quindi: non conosce la letteratura, forse ha anche delle carenze in fisiologia, e non è informato sugli esperimenti che stanno facendo in Germania ed in Romania su questo ormone. E per finire è solo un giovane chirurgo con nessuna esperienza sui metodi di laboratorio”.*

BANTING: *“È vero, non ho esperienza nella ricerca fisiologica, cito un solo articolo di una rivista e non conosco cosa altro è stato scritto. E mi rendo anche conto che un professore eminente come lei non dovrebbe perdere tempo e denaro, senza delle garanzie scientifiche. Ma io so che posso farcela. Si fidi di me”.*

MACLEOD: *“E cosa farà dopo che la legatura avrà portato a degenerazione il pancreas.? Quale sarà il passo seguente? Come riuscirà a provare di avere la secrezione interna?”*

BANTING: *“Inoculando l’estratto del pancreas atrofizzato in un animale diabetico”.*

MACLEOD: *“Quindi vuole fare una specie di trapianto?! E l’estratto vuole somministrarlo via endovena?... Oppure? E quale sarà la reazione dell’organismo?”*

Dopo questa domanda che non voleva risposta, Macleod chiude gli occhi per un tempo indefinito, tormentando i suoi importanti baffi neri, poi si alza dalla sedia.

MACLEOD: *“Insulina... che bel nome dal latino! Il progetto ha molti punti deboli, comunque vale la pena di condurre una ricerca sul tema. Non fosse altro per eliminare sperimentalmente questa possibilità. Anche un risultato negativo potrebbe avere un grande valore dal punto di vista fisiologico. Bene, dottor... (legge il nome che proprio non ricorda) Frederick Banting... ho deciso di concederle un piccolo aiuto per condurre la sua ricerca: cioè due stanzette nell’edificio dell’Università, una decina di cani come cavie, ed uno studente per aiutarla ‘nel calcolo della glicemia’ e tutto questo per otto settimane. Gli studenti papabili sono due, entrambi ottimi allievi in chimica del quarto anno, anzi sono i migliori: Charles Best e Clark Noble”.*

Macleod convoca subito i due ragazzi. *“Cari ragazzi ho un lavoro molto interessante per uno solo di voi due. Decidete tra voi chi collaborerà con il dottor Banting ad una sperimentazione sull’ormone del pancreas la prossima estate”.* *“Grazie professore le faremo sapere”.*

A nessuno dei due va questa idea, e quindi decidono di lanciare in aria un dollaro. Chi vince va in vacanza, chi perde si sorbisce il caldo, il puzzo dei cani operati, e la compagnia di quello strano tipo. Vince Noble ed a Best toccherà ciucciarsi il killer dei cani come viene da loro subito soprannominato.

(Dopo la vicenda verrà raccontata al contrario).

Da subito all'interno del laboratorio il caldo e l'umidità erano già insopportabili e stavamo solo a giugno. Cominciarono a pulire centimetro per centimetro il pavimento lercio. *"Noi ci siamo già conosciuti"*. Esordì Best porgendogli radioso la mano, il modo migliore per iniziare una collaborazione. *"E quando?"* Rispose squadrandolo dalla testa ai piedi l'altro.

Senza trovare nella sua memoria nulla che gli ricordasse quel viso di bel ragazzo dei quartieri alti, che di primo acchito non gli faceva simpatia. *"In realtà sono io che mi ricordo di lei. È normale. Ho ascoltato i suoi racconti a Londra, in ospedale. Prestavo lì servizio, come sergente"*. Continuò il ragazzo, abbassando gli occhi. *"Stavi davvero lì? È una coincidenza incredibile. Allora siamo camerati, è tutto diverso! Diamoci del tu"*. Strinse finalmente la mano tesa, se è un camerata le cose cambiano completamente. C'è la solidarietà tra commilitoni, e per Fred era sacra.

Best e Fred Banting sono davvero molto diversi, sia come estrazione sociale che come stile di vita, comunque la passione di entrambi per la medicina, l'essere veterani dell'esercito, ed i sabato sera passati insieme, piano piano cementano il loro rapporto.

Il lavoro di ricerca inizia in quel giugno del 1921. Banting non aveva mai fatto un intervento di pancreasectomia. Così Macleod lo assiste per dargli consigli al primo intervento, una cagnetta *brown spaniel*, che porta il numero 385. Ma sentiamo Banting.

"La sperimentazione per settimane ha degli esiti disastrosi. Con una totale 'moria' di cani. Anche a causa della tecnica operatoria che dovevo perfezionare e a delle inevitabili setticemie. Prima di allora non avevo mai fatto una operazione di pancreasectomia! Cinque cani perduti in una settimana! Uno

perso per una overdose di anestetico. Un altro, sopravvissuto all'anestesia, poiché era molto piccolo, è morto durante l'intervento in un mare di sangue. Altri due sono morti il giorno dopo per problemi di drenaggio...il quinto per infezione... Quasi subito non ci sono più cavie disponibili. Allora vado in giro a comprare cani a tre dollari l'uno, di nascosto, battendo di notte le strade dei quartieri malfamati, perché non voglio far sapere a Macleod dei miei fallimenti".

Anche con la fidanzata Edith le cose non vanno benissimo.

BANTING: *"Quando l'ho conosciuta io ero un giovanotto senza un soldo e senza passato! Le ho fatto credere di essere perfettamente in grado di avere cura di lei; in realtà non avevo una famiglia agiata alle spalle e la guerra che stava per coinvolgere anche i canadesi poteva scaraventarmi chissà dove...e infatti... L'ultimo giorno prima di partire per il fronte, dopo una gita in campagna, sono rimasto a lungo in silenzio con Edith tra le braccia, usando il fascino della divisa per tenermela legata. Non la dimenticherò mai quella sera. La veranda di Edith era illuminata dal lusso delle stelle più splendidi, ed il vimini del divano scricchiolò appena quando lei si voltò verso di me e si fece baciare sulla bocca bella e curiosa"*.

Questo accadeva prima, ma adesso, da quando era tornato dal fronte, lei proprio non lo sopportava più, e gli aveva perfino restituito l'anello. Ma torniamo alla nostra storia.

Siamo a fine giugno, carico di energia positiva Fred, raggiunse il lavoro senza essere neanche andato a dormire e non trovò Best in laboratorio ricordandosi che gli aveva lasciato scritto che andava fuori qualche giorno. *"Sono solo due settimane che lavoriamo e lui se ne va a divertirsi, si assenta per fare una gita alle cascate del Niagara. Proprio non ci siamo."* Pensò furibondo.

Quando Best rientrò, Banting non lo degnò neanche di uno sguardo. *“Ciao Fred. Come va? Tutto a posto? Quanti ne sono rimasti dei nostri nuovi cagnolini?”* Banting in un primo momento non rispose. *“Dobbiamo fare un nuovo raid notturno? Riprendo il contatto con quel tizio?”* L'altro sempre in silenzio si alzò, e prese una provetta da una vetrina. *“Che c'è? Cosa è successo? Perché questo silenzio?”* Insistette Best. *“Ce l'hai con me, ce l'hai con me perché mi sono assentato qualche giorno?”* Banting chiuse, sbattendo con forza, l'armadietto. *“Senti ragazzino. Ti dico quello che penso senza giri di parole. Il tuo lavoro è assolutamente insoddisfacente. Se non te ne frega niente di quello di cui ti stai occupando è meglio che molli. Non va bene quello che fai e non va lo spirito con cui lo fai. Non mi serve uno così”.*

Best ascoltò in silenzio, non rispose, se ne andò nell'altra stanzetta, si mise a lavorare... e per la prima volta nella sua vita lavorò tutto il giorno e tutta la notte.

Poi il giorno dopo, passata la rabbia, lo invita ad andare a ballare con lui, la fidanzata Margaret e Maynard. Nel locale l'orchestrina aveva iniziato a suonare una serie incalzante di ragtime passando da uno all'altro con un ritmo talmente frenetico che i ballerini in pista si dimenavano, afferrandosi e vorticando. Ed anche nostri quattro amici si alzarono quasi subito, trascinati da Maynard, e cominciarono anche loro a ballare scatenandosi. Alzando le gambe in modo sincronizzato, agitando le braccia in modo disordinato, girando intorno e muovendo velocemente i piedi avanti ed indietro ed accompagnando tutto ciò con le facce più strane e buffe. Che divertimento!

Anche in quell'estate del ventuno per Best c'erano i soliti divertimenti da ragazzo “Bene” ai quali non voleva rinunciare: il tennis, il nuoto, il golf, il baseball, e quando era possibile, non perdeva occasione per uscire con la sua Margaret. Fred

occasionalmente si unì a loro, in compagnia della segretaria di Macleod, Maynard.

Ma principalmente Fred soffriva per la storia con Edith vicina alla fine e si preoccupava per il suo futuro oscuro. Era senza denaro, e non guadagnava nulla! A Toronto viveva letteralmente senza un soldo: prima fu ospitato da un cugino, poi affittò per 2 dollari una stanzetta per studenti di sette metri per nove. Facendosi offrire i pranzi dagli amici e andando a mangiare gratis la domenica alla chiesa presbiteriana. D'altronde non era ancora pagato dall'Università. Nessuno credeva fino in fondo nel suo progetto e Macleod non si aspettava grossi risultati. Ma ecco il racconto della svolta.

La svolta positiva nel lavoro di ricerca arrivò il sabato 31 luglio 1921. Al cane numero 410, un terrier, al quale era stato tolto il pancreas, e che quindi era diventato diabetico, Banting e Best somministrarono estratti pancreatici del cane numero 391, ed il cane 410 da uno stato di coma tornò miracolosamente vitale. Era il primo risultato buono e da quel momento le cose cominciarono a cambiare e si iniziarono ad avere dei segnali positivi anche da altri cani.

Usavano dell'estratto di pancreas non purificato, che ovviamente non era ancora quello alcolico che avrebbero ottenuto solo con l'aiuto di Bert Collip che al momento non faceva parte del gruppo. Cinque millilitri di estratto somministrato endovena e si arrivava ad una riduzione dei valori glicemici in due ore. Ricordiamo che il controllo dei valori della glicemia era uno dei compiti di Best. Sicuramente questo era un buon punto di partenza.

Il cane numero 92 era un collie. Insieme al numero 409 gli venne tolto il pancreas il giorno 11 agosto. L'intervento era stato complicato, ma il cane sopravvisse e loro iniziarono a somministrargli l'estratto pancreatico. Il primo giorno non ci fu una grossa differenza col cane 409 non trattato,

ma in seconda giornata le cose cambiarono. Il giorno 13 di agosto il cane 409 cominciò a dare segni di affaticamento mentre il 92 era in eccellenti condizioni, non era stanco, non dormiva più del normale, si muoveva come prima dell'intervento. Il giorno 14 diedero una overdose d'estratto al cane 92 ed il "blood sugar", lo zucchero nel sangue, si abbassò, ed il cane continuò a rispondere bene. Alle 1,30 del 15 agosto il cane 409 morì, il 92 continuava a vivere e stava in salute!

"È fatta! È fatta! Ci siamo! Nel nostro estratto c'è l'ormone!" Era arrivato per Fred e Charley il momento di gioire.

Uno degli ultimi giorni di settembre, il 28, Banting e Best si incontrarono finalmente con Macleod che, rientrato a Toronto, si era studiato i risultati della sperimentazione. L'educato Best attaccò con i soliti convenevoli. *"Come è stata l'estate professore?" "L'aria di casa è sempre unica". "Professore, si è riposato bene sulle Highlands?" "È vero che l'acqua delle Highlands è davvero così speciale per il whisky?" "Come è andato il viaggio di ritorno?" "La sua signora Mary come sta?"*

Fred nel frattempo, durante queste chiacchiere inutili, era rimasto in assoluto silenzio.

Macleod si sedette sulla sua importante poltrona in pelle, aprì una cartellina, consultò degli appunti che aveva preso, poi iniziò subito col muovere delle critiche. *"Veniamo a noi. Dottor Banting mi sono studiato i risultati della sperimentazione. Se lei può provare con certezza che gli estratti riducono lo zucchero nel sangue del diabetico, ha ottenuto un grande risultato".*

"Ci può giurare che ho ottenuto un grande risultato". "Ma la scienza vuole certezze. Per esempio, i risultati sul cane 92 non sono assolutamente convincenti". "Non

direi". Sono le uniche parole quasi non intelleggibili di risposta.

"Dovete prestare particolare attenzione alla preparazione dell'estratto, e analizzare sempre una piccola parte del tessuto utilizzato per l'estratto, dando l'effetto".

Iniziarono a parlare di varie cose tecniche, ma non si capiva bene l'intenzione di Macleod riguardo alla prosecuzione della ricerca, visto che era molto vago, troppo vago. Allora Banting ruppe gli indugi e fece delle richieste precise. *"Professore, io ho bisogno di quattro cose. Un salario, una stanza decente per poter lavorare, un ragazzo che mi guardi i cani, e la riparazione del pavimento della camera operatoria".*

E Macleod ribatté. *"Come sempre lei corre troppo. Io capisco le sue esigenze, ma non so... ci sono dei problemi. Già avete utilizzato molti più cani di quello che era stato programmato e stabilito..."* Banting rispose secco. *"Non mi pare che tra dieci cani ed i sedici cani utilizzati vi sia una differenza così enorme".* Buttò lì un numero a caso, sedici, sapendo perfettamente che il numero reale era ben diverso. Allora iniziò un ping pong durissimo, mentre Macleod continuava a rigirare l'anello col sigillo che portava al mignolo, segnale di un certo nervosismo.

"Spendere dei soldi per sistemare una sala operatoria che presto dovrà essere abbandonata, visto che è in costruzione il nuovo edificio che ci ospiterà, non ha senso. E se io dovessi concedere a voi quelle cose, altre ricerche in corso dovrebbero patirne le conseguenze. Quindi o andate avanti così o niente".

"Se l'Università di Toronto dovesse ritenere che i risultati ottenuti non siano sufficienti per garantire una decente prosecuzione degli esperimenti, allora mi sposterò dove si riterrà che quei risultati siano meritori di un supporto".

Macleod si alzò in piedi e sbatté violentemente la mano sul tavolo. *“Fino a prova contraria lo sono l’Università di Toronto. Credo che vi sia chiaro. E per me questa ricerca non è più importante di qualunque altra ricerca che in questo momento è in corso nel dipartimento”*.

Anche Banting alzò la voce come aveva appena fatto Macleod. *“Io ho impegnato tutto quello che ho al mondo in questa ricerca, e la voglio continuare. E se lei non provvederà a darmi quello che ho chiesto, io me ne andrò dove me lo concederanno”*. *“Bene, vada dove vuole!”*

Banting si diresse verso la porta, poi si girò verso la scrivania dove era tornato a sedersi, furibondo, il Professore. *“Le concedo 24 ore di tempo, per accettare di soddisfare le mie richieste in toto, poi, se non avrò avuto quello che ho chiesto, me ne andrò.”* *“E dove andrò?”* *“Penso che a lei non gliene importi un accidente, ma insomma andrò da qualcuno più importante di Lei e della sua Università”*. *“Si rivolgerà ad una Istituzione Privata?”* *“Esatto. Me ne andrò al Rockefeller Institute”*. *“Al Rockefeller hanno interrotto le ricerche sul diabete. Allen che ci lavorava è stato costretto ad abbandonare”*. *“Il Rockefeller non finirà mai di finanziare le ricerche e Lei lo sa”*.

Si volta e fa per andare via mentre Best, basito dallo sviluppo inatteso che ha avuto l’incontro, resta immobile non sapendo se deve restare o uscire con Banting. *“Io verrò qui domani mattina a quest’ora e continuerò a lavorare se le mie richieste saranno accolte tutte. Altrimenti me ne andrò.”*

Macleod finse di placarsi mentre continuava a martoriare il dito con l’anello con sigillo. *“Bene, prometto che vedrò quello che è possibile fare. Il nostro incontro è concluso”*.

E Banting con la schiuma alla bocca. *“Io dimostrerò al mondo che quel piccolo figlio di puttana non è l’Università di Toronto”*.

Il giorno dopo Macleod diede la sua risposta: *“Ho trovato un’altra stanza, grande a sufficienza per ospitare due cani ed un tavolo da lavoro. Vi ho destinato un ragazzo di laboratorio, il sig. Noble, per un impegno part time. La sala operatoria avrà il pavimento incatramato e le pareti pulite in modo decente. Dal primo ottobre il dottor Banting avrà un incarico a termine come docente di farmacologia a 250 dollari al mese e visti i buoni risultati finora ottenuti dal team di lavoro verrà riconosciuta come paga retroattiva la somma forfettaria di 150 dollari a Banting e di 170 a Best. Il dottor Bert Collip del dipartimento di chimica patologica, inizierà a lavorare nel team, e sarà un aiuto prezioso. Riguardo al nome dell’estratto non sarà Isletina ma Insulina, nome che io preferisco di gran lunga.”*

Banting dentro di sé commentò: *“Va bene, ci sto, accetto la tua sfida, brutto figlio di puttana”*.

A questo punto Bert Collip, si aggiunge stabilmente al gruppo. Banting è d’accordo, Best no, perché si sente in parte spodestato, il chimico della coppia era lui!

Comunque Banting e Best di fatto non amalgamarono alla loro equipe il nuovo arrivato e decisero di tentare autonomamente la sperimentazione sull’uomo. Mentre Collip lavorava praticamente da solo, i due diedero il loro estratto a Joe Gilchrist che si era auto-soprannominato con ironia, *rabbit man*. Gilchrist era un collega medico, ex compagno di classe di Banting, e suo ex commilitone, che era diventato diabetico, ed aveva deciso di fare l’uomo cavia.

In realtà anche lo stesso Banting provò l’estratto un giorno su di sé. Ma non ci fu nessun risultato incoraggiante ed allora entrambi sospesero il tentativo. Questi loro tentativi autonomi, e non programmati, sull’uomo irritarono Macleod.

Campagna intorno al lago Ontario.

Due uomini sorridono in manica di camicia, è un inverno particolarmente e stranamente mite e la neve si è sciolta. Il più giovane ha le maniche tirate su e porta una cravattina stretta, all'ultima moda, appena aperta sul collo che la fredda brezza di una giornata inaspettatamente bella, da sembrare più primaverile che invernale, sposta da un lato. L'altro indossa una specie di camice, una palandrana grigia, stile bidello scolastico. Accanto a loro un cagnolino, che si chiama Marjorie. I loro volti si girano verso la macchina fotografica. Poi quello con la palandrana carezza la testolina del cane.

Per un attimo, mentre la pellicola riceve l'immagine, tutto è immobile. Poi A.G., il fotografo migliore di Toronto, ripiega il cavalletto e ripone le lastre. Saluta cerimoniosamente Banting e Best, percorre con l'attrezzatura in spalla una cinquantina di metri, sale sulla sua auto e scompare tra la polvere, nella luce del sole.

Finalmente, il preparato che stava facendo sopravvivere l'appena fotografato cane 33, Marjorie, estratto sicuramente non tossico, poteva essere somministrato ufficialmente ad un uomo: sarebbe stato il quattordicenne Leonard Thompson.

Era l'undici di gennaio del 1922. Il ragazzo era allo stremo, non si sapeva per quanto tempo avrebbe potuto ancora resistere, l'estratto era l'ultima speranza. Il papà venne a pregare che si facesse questo estremo tentativo.

Gli venne dato l'estratto pancreatico Banting & Best dal dottor Walter "dinamite" Campbell, un medico del Toronto General Hospital dal soprannome da cow boy, che seguiva Leonard. La descrizione clinica che venne fatta del ragazzo era emblematica, era senza capelli, con l'addome dilatato, quasi uno scheletro. Ma purtroppo Leonard dopo la puntura non recuperò, anzi, la glicemia si scompensò ulteriormente. La prima iniezione

intramuscolo si poteva considerare un insuccesso e si era formato oltretutto un ascesso nel sito di iniezione che gli provocò una infezione.

Loro avevano sperato di riuscire ad ottenere col ragazzo gli stessi ottimi risultati che stavano ottenendo con la cagnolina Marjorie, ma le cose non erano andate così.

Macleod venne immediatamente informato dal dottor Duncan Graham, primario di Dinamite Campbell, e lui, stupito per non essere stato messo a conoscenza di quello che stava avvenendo, subito stigmatizzò: *"Temevo un risultato del genere. Questi risultati non sono più incoraggianti di quelli del 1908 di Zuelzer. E sono oltretutto peggiori di quelli di Paulescu. Non siamo ancora pronti per il salto alla somministrazione umana, anche se ci siamo vicini"*.

Questo fu il primo commento impietoso del solito pragmatico Macleod. Ma la reazione di Macleod non si fermò qui. Questo tentativo della coppia B&B sull'uomo, così li chiamava con un po' di ironia, non concordato con l'intero team di lavoro, lo irritava molto. Ed allora convocò Collip in privato e gli disse di intensificare il lavoro di purificazione e di non comunicare più gli sviluppi del suo preparato all'intero gruppo ma soltanto a lui.

Quindi Collip in solitudine, confrontandosi solo col professore, migliorò in pochissimo tempo, dieci giorni non di più, il contenuto del preparato, perfezionando biochimicamente l'estratto.

Banting e Macleod presentano ufficialmente in quei giorni al New Heaven il loro lavoro, davanti ai più importanti esperti americani. Banting è in stato confusionale, nervoso, quasi paralizzato. La sua relazione non viene presentata in modo brillante. Poi gli fanno molte domande, specialmente sulla tecnica operatoria. Dubitano, per esempio,

sul fatto che le pancreasectomie fossero totali. E lo mettono un po' in crisi: non riesce a rispondere per l'emozione. Poi Macleod interviene, parla strepitosamente bene, ribatte le critiche, e porta a casa un risultato tutto sommato positivo. Comunque i due non convincono perfettamente, e raccolgono molte obiezioni sullo svolgimento della ricerca. Banting pensava ad un grande personale trionfo, invece subisce un pomeriggio di umiliazioni.

Bert Collip lavorava a produrre un estratto più purificato...Mixava, filtrava, distillava, evaporava, concentrava, diluiva, centrifugava...Tutti i giorni si incontrava con Macleod, ed in soli dieci giorni, esattamente il 23 gennaio, alle ore 11, con il nuovo estratto di Collip si fecero nuove iniezioni al ragazzo Thompson, il cui stato di salute continuava a peggiorare. Questa volta le cose andarono molto diversamente. Scomparve la glicosuria, scomparve la chetonuria, la glicemia calò vertiginosamente ed il farmaco era tollerato perfettamente ... Era fatta!

Venne informato immediatamente il Professore. "Ce l'abbiamo fatta? Forse. Per scaramanzia diciamo...forse". Fu il commento di Macleod che incrociava le dita dietro la schiena. Ma stavolta era fatta sul serio, e lo aveva capito anche lui!!!.

Il ragazzo migliorò e si salvò. Mentre Banting venne informato del nuovo tentativo fatto con Thompson solo alcuni giorni dopo.

Chi fa l'aspetti, è il commento che circolava sottovoce, nei corridoi dell'ospedale.

Intanto Collip aveva ridotto a poco a poco le comunicazioni a Banting e Best sulle evoluzioni del suo lavoro. E alla fine di gennaio, dopo una settimana di assoluto silenzio, finalmente ricompare nel loro piccolo laboratorio un pomeriggio intorno alle cinque e mezza. Si ferma sulla soglia della porta e... "Ciao. Ho delle buone notizie".

Banting si girò e gli ribatté. *"Splendido, congratulazioni. Finalmente ti sei degnato di farti vedere per raccontare qualcosa anche a noi"*.

Collip non rispose e stranamente non entrò, restando all'ingresso, appoggiato allo stipite della porta. *"Che hai fatto, di?"* Era sempre Fred a parlare. *"Sì, ci sono delle novità positive"*. *"Allora?"* *"Ma ho deciso di non dirvele"*.

Banting e Best si guardarono stupiti. Il volto di Bert Collip era bianco come un lenzuolo ma si schiarì la voce e ribadì. *"Non vi dirò quali sono state le evoluzioni del mio lavoro. Ho chiuso con voi"*.

Dopo queste parole lui fece per andar via, come se niente fosse. Fred fece un salto e gli afferrò con una mano il cappotto, lo girò, se lo mise di fronte, e poi lo spinse violentemente a sedere su di una sedia. E gli urlò: *"Dove te ne vai. Vieni qui pezzo di merda. Mettiti a sedere su questa sedia del cazzo."* *"Ma che fai? Lasciami"*. *"Adesso prova a ripetere quello che hai detto."* *"Hai capito bene."* *"Ah, ho capito bene."* *"Sì, e la devi smettere col tuo atteggiamento violento."* *"Allora vedi di capire bene anche tu. Non è solo un atteggiamento. Se ora faccio un buon lavoro, tu potrai semplicemente diventare molto, molto più piccolo, altrimenti, ahimè, se esagero, ti ritroverai direttamente ad essere un nano all'inferno"*.

Intervenire Best, anche se ne avrebbe fatto con gioia a meno, e bloccò Banting che aveva iniziato a picchiare furiosamente Collip dopo essergli saltato addosso. Fece alzare Collip e provò a farlo spostare ma Fred appena l'altro si rimise di nuovo in piedi, gli sferrò un pugno nelle costole, mandandolo a sbattere contro il telaio della porta. *"Fred calmati, lascialo stare. Fallo parlare."* Fred lo continuava sbatacchiare come fosse un pupazzo colpendolo con regolarità sul collo, sugli zigomi, sulle orecchie, finché Best riuscì

ad allontanarlo. *“E su, spostati. Finiscila, lo ammazzi. Così va bene.”* E si posizionò a metà strada, ed in mezzo ai due in modo da essere sicuro di riuscire a tenere Banting a distanza dall’altro.

Collip, dopo essere stato lavorato in questo modo, a corto di fiato, si spostò, barcollando un po’. Si appoggiò alla parete più lontana da Fred. Fece un lungo respiro per riprendere il fiato e disse: *“Ho parlato lungamente con Macleod, e Macleod è d’accordo con me sul fatto di non rivelarvi in che modo sono riuscito a migliorare la purificazione dell’estratto”*. *“Siete dei fetenti maiali. Tutti e due”*. *“Ma c’è dell’altro.”* *“Cosa?”* *“Ho deciso di tenere per me, per me soltanto, la formula dell’Insulina. Ho deciso di portarmela via e prendere la patente di registrazione solo a nome mio. Diventerò ricchissimo”*. *“Tu diventerai ricchissimo?”*

Banting era di nuovo pronto a saltargli addosso. Quello che stava sentendo era peggio di qualunque cosa avrebbe potuto immaginare.

Best posizionò le due sedie ad una certa distanza tra di loro e costrinse i due avversari a sedersi, poi lui si accomodò sul letto. *“Adesso ci sediamo tutti e tre e parliamo con calma”*.

Con la mediazione di Charley dopo il primo scontro fisico iniziarono le spiegazioni anche se la faccia feroce di Banting non faceva presagire nulla di buono. *“Parla, pezzo di merda”*. *“Fred sei una bestia, ma lo capisci che io sono stanco, molto stanco?”*

Iniziò così Bert Collip, con un tono accomodante, molto diverso rispetto a quello di prima, quasi come a farsi compatire dagli altri due, alla ricerca di una solidarietà improbabile. *“Sapessi quanto sono stanco io”*. Incalzò Fred per niente intenerito.

Allora Collip si voltò verso Best che sembrava il più ragionevole dei due. *“E poi,*

Best, faglielo capire tu, io e Macleod siamo stufo dei comportamenti tenuti da Banting nell’ultimo mese.”

Passava con lo sguardo da Best a Banting e viceversa. *“Principalmente perché tu Fred hai frantumato lo spirito di collaborazione, facendo con Best il primo estratto per il test clinico sull’uomo. E voi vi siete appropriati di alcuni miei progressi per fare quell’estratto senza condividere niente con me”*. *“Bastardo. Sempre lui. C’è sempre lui di mezzo, Macleod”*.

Banting si alzò e tornava a stargli addosso. D’altronde appena si citava Macleod vedeva rosso. Lo afferrò per le spalle e lo tirò su di scatto anche immaginando di avere l’altro, il suo nemico, tra le mani. Collip abbassò il capo e si coprì il viso con le braccia.

“La ricerca è mia. L’idea è mia. Non mi si taglia fuori...a meno che non si vuole finire di campare”. Lo colpì al volto con il palmo della mano. Uno spruzzo di sangue schizzò dalle labbra di Bert Collip. *“Basta mi fai male”*. *“Dimmi cosa farai della patente”*. *“Ti prego, smettila, sei matto”*.

Best aveva deciso di non intervenire più. Che Banting facesse quello che voleva di quel pezzo di merda. *“Io t’ammazzo se adesso rispondi nel modo sbagliato. Quindi adesso dimmi: come faremo la registrazione?”* *“Va bene sono d’accordo a registrare l’estratto non solo a nome mio”*. *“E a nome di chi...?”* *“A nome di Banting e Collip.”* *“No, non basta,... Banting... Collip... E chi altri?”* *“...e ...Best”*.

Una sera piovosa di fine marzo Banting stava seduto nella sua stanza, impigrito. Erano nuovamente tre giorni che non usciva e non si radeva. Tre giorni trascorsi sul letto, a leggere lettere, scrivere e dipingere. Fare quadri lo rilassava molto ed infatti al centro della stanza ci stava un cavalletto con l’ultimo dipinto al quale stava lavorando, un

panorama di fine inverno con già i colori primaverili dei boschi di acero canadesi. Oziando e sognando ad occhi aperti. Era stato un giorno di pioggia ininterrotta. Aveva appena ricevuto la telefonata di un uomo che chiedeva di vederlo. Ci aveva messo un bel po' a rispondere, annoiato solo dall'idea di dover parlare con qualcuno, ma poi aveva voluto premiare la costanza di chi continuava a provare da ore per sentirlo. *"È molto importante ed urgente. Vorrei incontrarla". "E va bene venga, se è proprio necessario". "Sì perché devo comunicarle qualcosa di molto importante". "Che mi deve dire?" "Non posso per telefono. Ma, creda, è qualcosa di davvero molto interessante." "Va bene. Abito in Greenville street". "Verrò a trovarla immediatamente."*

Alcuni minuti dopo arrivò. La sensazione era che la telefonata fosse stata fatta da una cabina davvero vicina e che il tizio sapesse già il suo indirizzo. Era un uomo molto corpulento, grande e grosso, con un viso pieno, di un pallido senza colore, una carne molle, sbarbato con molta cura. Correttamente vestito di grigio scuro con una cravatta nera e con l'unico vezzo di un fazzoletto di seta rossa che gli usciva per un terzo dal taschino della giacca. Portava un cappello borsalino più stile gangster di Chicago che non uomo d'affari newyorchese. Entrò, si guardò intorno e le sue prime parole furono: *"Per Amor di Dio! Non ci posso credere che lei viva qui"*.

L'uomo scrollò l'ombrello creando un piccolo rigagnolo sul dissestato pavimento della stanza. *"Questa pensione è un tugurio"*. Fred si sedette al tavolo, spostando in terra la tela del quadro che stava dipingendo, e l'uomo prese l'unica altra sedia che stava in giro. In quella stanza c'erano in tutto due sedie impagliate da cucina. Ed una delle due era pure sfondata.

"Quindi questo è il posto dove vive. Posso sedermi?" Senza aspettare risposta prese la sedia, la avvicinò a quella di Banting e ci si

accomodò. *"Bene, lei è dannatamente folle. Tutto intorno a lei lo conferma. Ora mi ascolti. La moglie di un mio amico, diabetica, era in cura dai migliori dottori di New York. Faceva tutte le cure ed i trattamenti dietetici esistenti, ma peggiorava e peggiorava. Poi le hanno dato la sua l'insulina ed è tornata a rivivere, a sentirsi donna. Aveva provato tutto senza ottenere giovamenti ma ora visti i risultati lei crede solo nell'insulina. Bene io sono qui per acquistare la patente, il brevetto, per conto di un gruppo di Wall Street, e mi hanno dato cash 1.000.000 di dollari."*

Poi ribadì, vista la scarsa reazione di Banting. *"Esatto: un milione! Sono tutti per lei! L'insulina deve essere registrata in tutti i paesi del mondo. La compagnia le vuole proporre questo milione di dollari ed in più il 5% di tutte le royalties per il brevetto. Una catena di cliniche verranno create negli Stati Uniti ed in Canada, e lei sarà il Direttore Sanitario. Vedrà solo i pazienti che vorrà e solo per appuntamento"*.

Il tizio era chiaramente in imbarazzo in quella piccola stanza impregnata di fumo. Continuava ad asciugarsi il viso sudato con un fazzoletto orribilmente rosso.

Quando ebbe finito Banting gli fece una sola domanda. *"Come ci comporteremo con i diabetici poveri che non potranno pagare?"* *"Non è un problema nostro. Verranno curati fuori dalle nostre cliniche, in qualche modo, come è sempre stato"*. *"Mi dispiace ma non sono in grado di comprendere e accettare questa situazione e questa scelta politica ed umana. I diabetici indigenti devono essere il nostro problema principale. Il lavoro che va fatto è assolutamente il contrario rispetto a quello che mi sta proponendo lei. Bisogna fare in modo di ridurre il costo di produzione dell'insulina ed eliminare la necessità di diete troppo costose"*.

L'altro capì di trovarsi di fronte ad un osso duro, per di più anche idealista, e cercò di

trovare una mediazione. *“Possiamo studiare qualcosa per il futuro, dopo il recupero dei costi ed i primi dividendi. Sono sicuro che troveremo un accordo. Ecco il mio biglietto da visita, ci pensi, la richiamerò presto. La sua vita cambierà completamente, altro che questa stamberga”*.

Un paio di notti dopo telefonò da New York, e incassò il no definitivo, senza riuscire a capacitarsi del rifiuto di Banting. Ma Banting si rese anche conto che le pressioni economiche sul brevetto sarebbero aumentate e comunicò: *“Io, BANTING Ho deciso. Io, Best e Collip cediamo il brevetto dell’insulina all’Università di Toronto. Noi uomini siamo troppo fragili e questa è una scoperta di cui deve avvantaggiarsi l’intera umanità. E lo vendiamo alla cifra simbolica di Un Dollaro”*.

Nel frattempo Macleod fa l’annuncio ufficiale della scoperta dell’insulina a Washington il 3 maggio. Non puoi capire, una cosa da far accapponare la pelle dall’emozione...l’attenzione era estrema, non volava una mosca. E Macleod iniziò a parlare.

MACLEOD dice: *“Io penso che con questo lavoro inizia una nuova fase sullo studio e la terapia del diabete. Questa malattia devastante, della quale in futuro c’è da aspettarsi una vera **Pandemia**. E veramente io stesso faccio difficoltà a rendermi conto del risultato raggiunto dal nostro gruppo. Un miracolo! Un vero Miracolo!”* Chiude dicendo *“...Sì Un miracolo!”* E a quelle parole parte una standing ovation interminabile che, a quel che mi hanno riferito, in nessun’altra occasione della storia della Medicina si è registrata.

La mattina di venerdì 26 ottobre 1923, intorno alle nove, Banting arrivò nel suo ufficio. Aveva appena cominciato a dare un’occhiata alla posta quando squillò il telefono. Rispose. *“Chi sei?” “Sono Roy ...” “Che vuoi Roy?” “Dove diavolo stavi...sono ore che ti cerco”. “Perché? Che è successo?”*

“Hai letto i giornali?” “No”. “Allora sono il primo: congratulazioni Fred! È una cosa incredibile”. Urlò eccitato. “Calmati e dimmi di cosa parli e cosa c’è scritto sui giornali”. *“Tu sei pazzo! Non dirmi che non sai che tu e Macleod avete vinto il Premio Nobel?”.* *“Vai all’inferno!”*.

Attaccò la cornetta e aprì freneticamente il Toronto Star: sì, c’era la notizia in prima pagina del Nobel vinto con ...Macleod! Proprio con lui... Con Macleod! Il figlio di puttana! Inammissibile!!!. La rabbia sovrastava completamente la gioia.

Si precipitò all’Università perché voleva dire in faccia a Macleod cosa pensasse di lui. Ma oltre a dirgliene quattro, voleva anche spaccargliela, la faccia. Era la volta buona. Incrociò Fitzgerald, un collega, che vedendolo così alterato lo bloccò, impedendogli di arrivare a mettere le mani addosso all’altro.

Fermato cominciò ad urlare nei corridoi dell’università: *“Voglio mandare un telegramma a Stoccolma per rifiutare il premio. Quelli del Nobel, e con loro quella vecchia rana di August Krogh, senz’altro responsabile di quest’infamia, se ne devono andare tutti all’inferno”*.

Ce la misero tutta in quattro o cinque persone per contenerlo, per evitare che rompesse e spaccasse tutto.

“Quale idea di questa ricerca è nata dal cervello ottuso di Macleod?” “Ti prego calmati”. Implorarono Fitzgerald e Campbell. *“Quali esperimenti ha fatto con le sue mani deformate?” “Vedi il positivo della vicenda. Fred stai esagerando”*. Nessuno aveva mai visto Banting così arrabbiato, così furioso. E come abbiamo visto non è che era proprio uno tranquillo. Avrebbe voluto distruggere l’intero edificio, sembrava un dannato, un forsennato posseduto! Gettò all’aria sedie e tavoli, spaccò quello che si poteva spaccare. *“Scusa Fred, ragiona un attimo”*.

Solo il colonnello Gooderham alla fine riuscì a farlo ragionare. *“Tu devi comunque accettare, prendere la prima nave e andare a Stoccolma”*. *“Non se ne parla, manco morto, e poi il viaggio è troppo costoso”*. *“Te lo pago io il viaggio.”* Disse Gooderham. Banting cominciò a calmarsi. *“Tu sei il primo canadese in assoluto che vince il premio Nobel, lo devi onorare per rispetto alla tua Nazione.”*

Questa di Gooderham poteva essere una argomentazione giusta per far cambiare idea a Fred, perché toccava la parte idealistica del suo carattere. *“Non fare colpi di testa. Prenditi venti quattro ore di tempo e poi decidi”*. Lui, impulsivo come sempre, non aspettò neanche quel tempo. Capi e accettò, però decidendo di dividere il suo mezzo premio con Best.

Questo il testo del telegramma inviato al comitato del Nobel da Banting-il-furioso, dopo l'assegnazione: *“Per favore leggere il seguente ad ogni pranzo o meeting. Stop. Io riconosco a Best pari dignità nella Scoperta. Stop. Dispiaciuto che non sia stato riconosciuto dal Nobel. Stop. Dividerò il premio con lui. Stop”*.

Macleod quando lo venne a sapere, anche lui non sapeva cosa fare, poi, per non essere da meno di Banting, optò per un gesto analogo e decise di dividere il suo mezzo Nobel con Collip. *“Ah, Banting ha diviso il suo Nobel con Best, devo fare qualcosa”*. Così esordì entrando nella sua segreteria. *“Maynard scriva, le detto un telegramma”*. La ragazza cominciò a prendere l'appunto. *“Si professore, mi dica”*.

“Al comitato del Premio Nobel. Punto. L'Università di Toronto ha fatto un gran lavoro di team. Punto. Ed il dottor Bert Collip ha dato uno straordinario contributo al lavoro. Punto. Sicuramente il suo merito è pari a quello degli altri, quindi con grande piacere ed onore divido con lui il mio mezzo premio Nobel. Punto”. *‘Lo invii immediatamente, grazie Maynard’*.

Da allora non ha più avuto sosta il rapido cammino trionfale del nostro gruppo di amici-nemici che era culminato con l'assegnazione del premio Nobel a Banting e Macleod, solo un anno dopo la scoperta.

Come in una Favola! Il 14 novembre 1891 in una fattoria ad Alliston nell'Ontario canadese nasce Frederick Banting, lo scopritore dell'Insulina ed il 14 di NOVEMBRE in SUO ONORE in tutto il Mondo si celebra la Giornata Mondiale del Diabete.

La terapia insulinica e l'evoluzione

Nel 1921 Frederick Banting e Charles Best, dell'Università di Toronto scoprono l'insulina per il trattamento degli esseri umani. Leonard Thompson è la prima persona al mondo a ricevere una iniezione di insulina. Leonard vivrà per altri 13 anni. Prima della scoperta dell'insulina alle persone con diabete di tipo 1 restavano solo pochi mesi di sopravvivenza. Subito l'industria stringe accordi con l'Università di Toronto per aumentare la produzione di insulina. Lilly lancia la prima insulina, Iletin (insulina di origine animale), la prima insulina al mondo per il trattamento del diabete. Poi già nel 1923 avviene la Scoperta di un meccanismo per prolungare la durata d'azione, Hans Christian Hagedorn scopre che l'azione dell'insulina può essere prolungata con l'aggiunta di una proteina. Nel 1981 L'università di Cambridge sviluppa un pancreas artificiale che combina la tecnologia del microinfusore a quella di un sensore per il monitoraggio continuo della glicemia. Sebbene siano stati fatti grandi progressi nel trattamento del diabete, la sfida non è ancora conclusa. Attraverso la scienza, la tecnologia e la tenacia, noi guardiamo ai prossimi 100 anni per continuare a migliorare la vita delle persone con diabete.

Le insuline rapide e basali

Le novità tra le insuline rapide. Hanno fatto la loro comparsa negli ultimi anni tre nuove insuline rapide: la lispro BioChaperone

(BC lispro), la lispro ultrarapida (URLi, ultrarapid lispro) e l'aspart ultrarapida. La BC lispro e la URLi hanno un'insorgenza di effetto più rapida rispetto all'insulina lispro, mentre l'aspart ultrarapida ha una cinetica più simile a quella dell'insulina aspart. Tutte le nuove formulazioni hanno anche mostrato un miglioramento della glicemia post-prandiale sia nel diabete tipo 1 sia nel tipo 2.

Alla rivalutazione dell'efficacia clinica e delle applicazioni dell'insulina aspart ultrarapida, il nuovo analogo ha mostrato effettivamente di migliorare i livelli di HbA_{1c} nei soggetti con diabete tipo 1 e ha dimostrato un'efficacia maggiore sulla glicemia post-prandiale rispetto all'insulina aspart. L'insulina aspart ultrarapida è risultata inoltre non inferiore rispetto a quella aspart tradizionale per gli schemi basal-bolus e per i livelli di HbA_{1c}, senza differenze in termini di ipoglicemie, peso corporeo e dati relativi alla sicurezza. Nell'utilizzo con il microinfusore, l'aspart ultrarapida ha mostrato risultati lievemente maggiori di HbA_{1c}, ma con dati più favorevoli in termini di glicemia interstiziale e post-prandiale.

Complessivamente rispetto agli analoghi prandiali le nuove insuline rapide presentano dei modesti ma significativi vantaggi. Invece sono innegabili i vantaggi della novità nell'insulina basale della glargine 300 e della Deglutek. Presente in commercio anche in associazione con un analogo del GLP1.

L'evoluzione della terapia insulinica con microinfusore

La terapia con insulina non può prescindere dal parlare dello sviluppo dei microinfusori. Attualmente nel mondo si stima che oltre un milione di soggetti con DT1 utilizzino un microinfusore. Negli ultimi annali AMD (2021) è stato evidenziato che in Italia circa il 18% dei pazienti con DT1 sono trattati con microinfusore, con un significativo aumento rispetto al report precedente, anche se la media rimane bassa

rispetto ad aree geografiche come l'America e il Nord Europa dove le percentuali superano abbondantemente il 20%. I microinfusori sono piccoli dispositivi che erogano in maniera continua insulina ad azione rapida attraverso cateteri (a meno che non si tratti di *patch pumps*, dispositivi che vengono applicati direttamente sulla cute) e cannule sottocutanee che lo stesso paziente cambia periodicamente (usualmente ogni tre giorni). Il vantaggio più ovvio e immediato è che il paziente non deve più pungersi tante volte al giorno. Dietro il semplice meccanismo di funzionamento della pompa che eroga continuamente insulina rapida con ritmi diversi e programmabili nelle 24 ore, si cela la più grande risorsa rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva: riuscire a mimare in maniera più fisiologica la secrezione insulinica "basale" delle β -cellule pancreatiche che immettono l'ormone in circolo in maniera continua e pulsatile, con ritmi differenti nei vari segmenti temporali. L'insulinizzazione basale rappresenta circa il 30-50% del dosaggio insulinico giornaliero per i soggetti con DT1, a tutte le età. Comune regola esemplificativa usata spesso in clinica è quella di programmare come basale il 50% della dose insulinica totale. Il fabbisogno insulinico basale tuttavia non si distribuisce in maniera uniforme nelle 24 ore ma varia nell'arco della giornata, sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici. Le insuline basali che utilizziamo oggi sono caratterizzate da un profilo piatto con emivita intorno alle 24 ore che offre il vantaggio di avere cinetiche riproducibili e assenza di picco, cosa che si traduce in un basso rischio ipoglicemico, interprandiale e notturno; il risvolto della medaglia tuttavia è certamente il fatto che spesso l'insulinizzazione basale risulta non adeguata al risveglio e spesso nel segmento temporale pomeridiano/serale.

Il rispetto del ritmo circadiano della secrezione insulinica basale è di grande importanza poiché consentirebbe di ottenere un buon profilo glicemico notturno ed evitare

il picco glicemico al risveglio, il cosiddetto “fenomeno alba” che spesso condiziona il compenso glicemico nel paziente con Diabete tipo 1. I pattern secretori cambiano nelle diverse decadi di età ma il più elevato fabbisogno insulinico si verifica tipicamente nelle prime ore del mattino (di solito dalle 4.00 alle 8.00 a.m.) ed è legato all’aumento della secrezione degli ormoni contro-regolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo) che riducono la sensibilità insulinica. Nei soggetti con DT1 giovani-adulti altrettanto importante è evitare il “fenomeno tramonto” non meno frequente e critico dell’iperglicemia del mattino: in questa popolazione è tipica la distribuzione circadiana bimodale dell’insulina basale.

Risulta evidente come questo pattern non possa essere sostituito accuratamente da un profilo insulinico piatto come quello fornito dalle moderne insuline basali ma piuttosto da un andamento a “scalini” che può essere ricreato solo attraverso un microinfusore.

La secrezione insulinica basale varia poi in base a modifiche comportamentali, attività fisica, pasti, alternanza tra attività lavorativa e riposo, stress.

Il sistema ha ancora bisogno dell’intervento dell’utilizzatore ad ansa chiusa (perché l’algoritmo riesce a controllare in autonomia l’erogazione insulinica basale) o *Hybrid Closed Loop* (HCL), (*Sistema Minimed™ 670G*) che rappresenta il primo tentativo di pancreas artificiale commercializzato e oggi utilizzato in molti Paesi del mondo. Per la prima volta abbiamo visto all’opera un sistema che riesce ad adattare l’infusione insulinica basale alla glicemia rilevata dal sensore con un algoritmo di tipo *PID* (*Proportional Integrate Derivative*). La velocità insulinica basale viene calcolata sulla base di quanto la glicemia del momento sia distante dall’obiettivo glicemico (fisso a 120 mg/ dl, ma temporaneamente modificabile a 150 mg/dl come durante

attività fisica) (componente *Proportional*), per quanto tempo sia stata lontana da questo obiettivo (componente *Integral*) e sulla base di quanto rapidamente si stia modificando la glicemia (componente *Derivative*).

Sia i trial clinici che gli studi Real-World hanno documentato un miglioramento del compenso glicemico (in termini di TIR e di HbA1c) ed una riduzione significativa del *TBR* (*Time Below Range*, % glicemie <70 mg/dl) con questa tecnologia. È stato evidenziato come il tempo di utilizzo del sensore, che è un prerequisito per godere dell’automatismo, sia strettamente legato all’aumento del TIR con contestuale riduzione del TBR e del TAR (*Time Above Range*, % glicemie >180 mg/dl).

A breve verrà commercializzato anche un sistema *patch* HCL (*Omnipod Five™*).

L’ultima evoluzione del sistema HCL è l’*Advanced Hybrid Closed Loop* (AHCL), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l’erogazione dell’insulina basale ma anche in grado di erogare boli correttivi in automatico alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permanesse elevata a dispetto di una velocità insulinica basale massimale.

Il primo sistema di tal genere che ha ricevuto l’approvazione da parte di FDA è stato il *Tandem t:slim X2™*.

Il sistema *Minimed™ 780G* è stato invece lanciato sul mercato italiano in ottobre 2020 e rispetto al modello precedente (*Minimed™ 670G*) è in grado di erogare microboli insulinici quando la funzione *SmartGuard®* stabilisce la necessità di una correzione in maniera da massimizzare il TIR. Ciò può essere utile per compensare imprecisioni nella stima dei carboidrati e correggere così glicemie elevate; in aggiunta è dotato di connettività *Bluetooth®* tramite la quale i pazienti possono visualizzare in tempo reale i dati sull’andamento del glucosio direttamente sul loro smartphone, ricevendo

notifiche su iper e ipoglicemie e condividendoli con i caregiver e gli operatori sanitari tramite *CareLink Connect App*.

Problemi comuni che portano una discontinuità non trascurabile (fino al 30%) nell'uso della pompa, del CGM o di entrambi i devices, sono rappresentati dal dover indossare due diversi dispositivi e dallo stress di dover fronteggiare molteplici allarmi nell'arco della stessa giornata ("*alarm fatigue*").

Accanto ai dispositivi "ufficiali" è doveroso citare anche il fenomeno definito "*DIY APS*" ("*Do It Yourself Artificial Pancreas System*"), un vero e proprio fai-da-te utilizzato da pazienti con DT1 e loro familiari di solito particolarmente esperti in informatica: in questo caso vengono utilizzati microinfusori per lo più di vecchia generazione, un CGM ed un algoritmo gratuitamente scaricato dal web (appunto *Open APS*) sullo smartphone o su un micro-computer, che controlla la pompa.

Quindi la tecnologia sta facendo passi da gigante, in particolare con l'utilizzo dei sensori glicemici i GCM.

Ricreare uno o più profili secretori basali che si adattino il più possibile al soggetto che stiamo curando nei suoi diversi ritmi di vita che cambiano anche all'interno di una stessa settimana (es. giorni lavorativi e week-end, ciclo mestruale, turni di notte, attività fisica, etc.) è la sfida più grande ma anche quella più stimolante che i microinfusori ci permettono di superare.

L'altra componente della terapia con microinfusore è il bolo insulinico effettuato prima del pasto o per correggere una eventuale iperglicemia. In questo caso la somministrazione ricorda molto il bolo effettuato con la tradizionale penna preriempita con la differenza non secondaria di non doversi pungere ogni volta che si mangia, ma erogare l'insulina programmando

la dose sul *display* della pompa o attraverso un *controller* remoto. Anche in questo caso abbiamo a disposizione elementi aggiuntivi che possono migliorare l'efficacia e la sicurezza di questa somministrazione. Innanzitutto la maggioranza degli strumenti moderni è dotato di un calcolatore del bolo, attraverso il quale, con la sola introduzione della glicemia attuale e della stima dei carboidrati in grammi che saranno consumati, il sistema consiglia il bolo da erogare (precedentemente impostati il fattore di sensibilità insulinica, *ISF*, e il rapporto insulina/carboidrati, *I/CHO*). L'altro elemento è il poter usufruire dei cosiddetti "*boli speciali*", i "*boli onda doppia*" e "*onda quadra*" attraverso i quali possiamo suddividere il bolo in momenti differenti, allo scopo di ottimizzare e far collimare, in rapporto ai costituenti del pasto e del tempo in cui esso sarà consumato, assorbimento insulinico con assorbimento dei carboidrati. L'accuratezza di erogazione anche di basse quantità d'insulina (da 0,01 fino a 0.025 U/h) ottenibile solo con questi strumenti è un altro vantaggio particolarmente importante per chi necessita di dosaggi estremamente bassi (come i pazienti pediatrici).

Epilogo

Ma qui si diventa sin troppo tecnici. Quindi Nuove insuline stanno uscendo sul mercato, addirittura una insulina basale settimanale e tante altre innovazioni.

E qui, sull'Isola che C'È, l'isola dei sogni che diventano realtà, per ora, termina questa Storia che vi ho raccontato...

La STORIA di Banting, un moderno Peter Pan, di Best, Macleod, Collip, August e Marie Krogh, Paulescu, Elisabeth... uomini e donne con le loro debolezze ed i loro limiti ma comunque eroi; EROI-pionieri della ricerca medica, o EROI nella malattia, persi tra il sogno e la speranza, alimentati con la volontà ed il cuore per far avanzare la ricerca e la sopravvivenza delle persone. Protagonisti di questa Avventura Umana, che è la GRANDE

STORIA DELLA SCOPERTA DELL'INSULINA, ieri come oggi, 100 anni fa e ...domani!

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 41: 303-10.
- Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, et al. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 1137-41.
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepuberal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 1-5.
- Battellino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-43.
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ASPIRE In- Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-5.
- Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. *Eco Ed. Internazionali*, 2006; 105-6.
- Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2005; 11: 55-64.
- Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 2019; 36: 1018-30.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-181.
- Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129-34.
- Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-84.
- Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 597-9.
- Giordano R. Prossima fermata l'isola che c'è. Italia: Compagnia Nuove Indye, 2021.
- Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico. https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_2_ok_DT1-min.pdf.
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1011-20.
- Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G HCL System. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association* 2018; 37: 94-5.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-7.
- Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv in Med* 2018; 2: 1-5.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes

mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD005103.

Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.

Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. Diabet Med 2008; 25: 213-20.

Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol 2019; 56: 973-80.

Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. N Engl J Med 2012; 366: 1616-24.

Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habif S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-dependent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. Endocr Pract 2020 doi:10.4158/EP-2019-0554.

Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. Diabetes Technol Ther 2012; 14: 1174-7.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care 2016; 39: 686-93.

Walsh J, Roberts R. Setting and testing your carb boluses. In: Torrey Pines Press, ed. Pumping Insulin. Everything You Need for Success with an Insulin Pump. 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press; 2000: 105-3.

Dott. Renato Giordano, UOD Diabetologia e Dietologia Asl Roma 1.

Per la corrispondenza:
regiordano.rg@gmail.com

Ossigeno-Ozono Terapia: campi d'applicazione

Moderatore: Riccardo Barchetta, Raffaele D'Alterio

Ossigeno-Ozono Terapia: cos'è

R. D'Alterio

Alcuni fattori comuni influenzano la comparsa e la progressione di molte patologie croniche, come pure accelerano i processi d'invecchiamento dell'organismo^{1, 2}. Tra questi possiamo annoverare: l'infiammazione cronica, la carenza di ossigeno tissutale, la relazione non evolutiva tra genetica ed epigenetica, l'acidità, l'alterazione del sistema ossido-riduzione (Redox), lo stress cronico, gli stili di vita disfunzionali, la depressione, la disbiosi intestinale, l'inquinamento interno (farmaci, metalli pesanti etc.), la disregolazione dell'attività mitocondriale, dell'apoptosi e dei sistemi di differenziazione cellulare. Molti di questi fattori disfunzionali risultano sensibili alla terapia con Ossigeno Ozono³. L'Ossigeno (O₂) ci dà struttura, ci fornisce l'energia che ci permette di affermarci come unità biologiche complesse, orienta e modula i nostri processi vitali. Attraverso un continuo e armonico movimento Redox ci fornisce l'energia, ottimizza la nostra fisiologia, ci difende dall'invecchiamento, dalle infezioni e dalle malattie. L'Ozono (O₃) è una forma allotropica dell'ossigeno, è un gas instabile, caratterizzato da un odore pungente, costituito da tre atomi di ossigeno. L'Ozono è presente negli strati più alti dell'atmosfera, circa a 20-30 km dalla superficie terrestre: le radiazioni ultraviolette, di lunghezza d'onda 185-200 nanometri, colpiscono l'ossigeno e ne trasformano una parte in ozono. L'Ossigeno Ozono Terapia si basa sulla

somministrazione di una miscela gassosa bilanciata di O₂-O₃ prodotta da specifiche apparecchiature medicali. L'Ozono non viene considerato un farmaco, anche se ha un'azione farmacologica, peraltro non recettoriale. Segue il principio dell'Ormesi: efficace a dosaggi medio-bassi, lesivo a dosaggi alti. Viene somministrato al paziente per via infusiva, iniettiva, topica, insufflattiva, secondo le necessità terapeutiche, in dosaggi e modalità diverse validate da protocolli terapeutici consolidati. L'Ozono ha un effetto locale e sistemico. È efficace e privo di effetti collaterali significativi, è lesivo solo per le vie respiratorie e il tessuto polmonare per carenza, in questi ambiti, dei sistemi antiossidanti naturali, mentre in tutte gli altri distretti l'organismo è in grado di neutralizzare rapidamente il transitorio e lieve stress ossidativo che segue alla sua somministrazione che, peraltro, è la chiave di volta della sua efficacia terapeutica. L'Ozono è integrabile con altri approcci terapeutici. Non lascia residui nocivi. È efficace ed economico. Per le sue molteplici azioni, da oltre centocinquanta anni, viene utilizzato in ambito medico e veterinario, ma anche nella potabilizzazione e depurazione delle acque, nella sanificazione degli ambienti, nella depurazione degli impianti industriali, in agricoltura, in zootecnia, e nell'industria alimentare. Sappiamo che qualunque dolore, sofferenza o malattia, sono causati da un'insufficiente ossigenazione e che l'ipossia,

la sofferenza mitocondriale e il conseguente sbilanciamento del sistema Redox sono la causa della maggior parte delle patologie.

Quando l'Ozono gassoso entra in contatto con la matrice biologica, si producono immediatamente una serie di reazioni chimiche; di particolare interesse sono quelle che portano alla produzione delle Specie Reattive dell'Ossigeno (Reactive Oxygen Species: ROS) e dei Prodotti dell'Ossidazione Lipidica (Lipid Oxidation Products: LOPs)^{4, 5}. All'azione di tali molecole sono riconducibili i suoi principali effetti terapeutici. L'Ozono si dissolve nei liquidi biologici rapidamente secondo la legge di Henry in relazione alla pressione, alla temperatura: mentre una quota viene inattivata immediatamente dagli antiossidanti plasmatici, una parte si lega agli acidi grassi polinsaturi (Poly-Unsaturated Fatty Acids, PUFA) legati all'albumina, alle proteine e ai carboidrati. L'Ozono reagisce istantaneamente con molte molecole, fino al suo esaurimento. La sua alta affinità per i doppi legami carbonio produce la "Reazione di Criegee", una delle reazioni chimico-molecolari più rapide in natura. Si determina in questo modo una lisi delle sostanze organiche insature, con formazione di perossidi e gruppi aldeidici. Poiché tali reazioni avvengono tra molecola e molecola, esse terminano rapidamente con l'esaurimento della quantità di ozono iniettata. In tal modo, lo stress ossidativo prodotto è limitato. Peraltro le molecole indotte dalla terapia con ozono sono già presenti fisiologicamente nell'organismo; è stato dimostrato che i neutrofili, in determinate condizioni, possono produrre Ozono^{6, 7}, questa scoperta porta a considerare l'Ozono come una molecola biologica di regolazione interna del complesso sistema di ossido riduzione. Il sistema biologico che coinvolge la formazione e l'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) è emerso più di 3 miliardi di anni fa, insieme alla comparsa dei

primi organismi fotosintetici. Per produrre energia l'ossigeno viene ridotto a livello mitocondriale, passando per i ROS, fino alla sua molecola più stabile di riduzione, cioè l'acqua. Infatti l'ossigeno biatomico viene sottoposto alla riduzione di quattro elettroni per divenire acqua. Queste quattro riduzioni generano intermedi che sono comunemente chiamati ROS. Le funzioni dei ROS si sono sviluppate e diversificate per influenzare una moltitudine di proprietà cellulari, ben oltre l'attività antimicrobica diretta. Gli organismi aerobici non possono sopravvivere senza ossigeno. Se la concentrazione d'ossigeno nell'organismo si abbassa al di sotto di un livello critico o se supera una certa soglia, i normali processi fisiologici vengono alterati; sia l'ipossia che l'iperossia sono caratterizzate dall'incremento della produzione di ROS. Le specie reattive dell'ossigeno se in eccesso possono essere tossiche per cellule, tessuti e organismi, ma se regolate nella loro produzione sono efficaci mediatori, come il perossido d'idrogeno (H₂O₂), nelle vie di segnalazione e di riequilibrio Redox⁴. Tale attività di segnalazione interessa diverse attività biologiche come la proliferazione cellulare^{8, 9}, la modulazione dell'infiammazione, la risposta allo stress¹⁰ e l'apoptosi¹¹. Pertanto i ROS consentono un rilevamento efficiente della fisiopatologia cellulare e un rapido adattamento ai cambiamenti ambientali attraverso la regolazione di migliaia di interazioni proteiche. Mentre l'Ozonoterapia produce ROS in modalità limitata e transitoria e quindi con valenza bioregolatoria, l'ipossia e l'iperossia, se stabili nel tempo, possono mettere in crisi la capacità antiossidante naturale delle cellule e danneggiarle fino all'apoptosi. La produzione dei ROS e il conseguente stress ossidativo segnalano una pleora di patologie causate dalla mancanza o dall'eccesso d'ossigeno e stimolano l'omeostasi promuovendo il riequilibrio Redox.

Mentre i ROS producono effetti biologici immediati, i LOPs, prodotti allo stesso tempo,

hanno un'emivita maggiore e avviano reazioni che si affermano in un tempo più lungo. L'azione dei LOPs determina una over regolazione degli enzimi antiossidanti, la comparsa di proteine dello stress ossidativo (eme-ossigenasi I) e il probabile rilascio di cellule staminali. Inoltre, uno stress ossidativo moderato può indurre l'espressione del fattore-1 α inducibile dall'ipossia (Hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)¹², un fattore di trascrizione principalmente associato alle risposte adattative delle cellule all'ipossia¹³. HIF-1 α induce l'espressione di una moltitudine di geni, tra questi il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (Fibroblast Growth Factors, FGF), il fattore di crescita trasformante- α (Transforming growth factor alpha, TGF α), e TGF- β ^{14, 15}, tutti coinvolti nel complesso processo di rigenerazione tissutale.

Lo stress indotto dall'Ozono per essere efficace deve essere appropriato tanto da attivare i meccanismi fisiologici di regolazione senza sopraffare il sistema antiossidante intracellulare. È necessario pertanto agire in una precisa finestra terapeutica, utilizzando concentrazioni e modalità di somministrazione idonee tali da ricondurre all'equilibrio il sistema Redox alterato da cause patologiche. L'Ozono incrementa la glicolisi e grazie ad una costante riossidazione del NADH aumenta la sintesi di ATP e quindi facilita una più efficace risposta dell'organismo nelle situazioni di stress. Sappiamo inoltre che l'Ozono induce un aumento della deformabilità e filtrabilità eritrocitaria perché spezza le lunghe catene degli acidi grassi mediante lipoperossidazione controllata, aumenta la produzione del 2-3 difosfoglicerato (2,3-DPG) con maggiore cessione di ossigeno ai tessuti periferici, spostando verso destra la curva di dissociazione dell'emoglobina. Riduce

l'aggregabilità piastrinica e la viscosità plasmatica.

Il Fattore Nucleare derivato dall'eritroide 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related factor, Nrf2) è un elemento chiave dell'azione dell'Ozono, esso viene attivato e si determina un incremento della trascrizione delle molecole antiossidanti naturali (SOD, Glutathione, Catalasi etc.) e il Fattore Nucleare K Beta (Nuclear factor kappaB, NF kB) viene inibito con diminuzione dell'immissione in circolo delle citochine proinfiammatorie e delle prostaglandine. L'attivazione di Nrf2 è in grado di sopprimere l'espressione di citochine proinfiammatorie nei macrofagi, in particolare IL-6 e IL-1 β ^{16, 17}. Il Nrf2 gioca un ruolo fondamentale nella genesi e nel mantenimento delle patologie croniche¹⁸ come pure è fortemente implicato nei processi di invecchiamento¹⁹.

I sottoprodotti dell'Ozono innescano, a livello cellulare, un meccanismo antiossidante tramite l'attivazione Nrf2 / Keap1 / ARE inibendo così l'azione pro-infiammatoria guidata dalla via NF- κ B. È dimostrato che l'ozono attiva Nrf2 in maniera dose-dipendente¹⁶⁻²⁰.

L'Ozono agisce su meccanismi specifici per promuovere la sopravvivenza e la proliferazione cellulare, bloccando i processi apoptotici. In particolare diminuisce l'espressione delle Caspasi 1-3-9, del Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), della proteina X associata a Bcl-2 (Bax), poli (ADP-ribosio) polimerasi 1 (PARP- 1) e geni p53²¹, come pure incrementa l'attività energetica del ciclo di Krebs stimolando la produzione di adenosina trifosfato (ATP)¹⁸. La ricerca ha evidenziato la sicurezza dell'Ozonoterapia per l'assenza di danni all'attività antiossidante ed enzimatica cellulare (na/k-atpasi, acilcolinesterasi, SOD, GSH, GSH reductasi, catalasi) fino ad una concentrazione di ozono pari a 100 microgr/ml di sangue, dosaggio notevolmente più alto di quello usato comunemente in ambito terapeutico.

In virtù delle sue proprietà antibatterica, antivirale, antimicotica, pro-ossigenante, antidolorifica, antinfiammatoria, immunomodulante, emoreologica, anti edemigena, cicatrizzante, neurotrofica e rivitalizzante dei tessuti, l'Ossigeno Ozono Terapia viene utilizzata con successo in molte patologie, quelle da deficit di ossigenazione su base vascolare arteriosa (arteriosclerosi, ischemie cardiache, cerebrali) o venosa (es. ulcere flebo statiche); nelle patologie ortopediche (ernie, protrusioni discali, lombalgie, sciatalgie, cervicalgie), nell'artrosi dell'anca, del ginocchio e della colonna vertebrale, nelle tendiniti, nella spalla dolorosa, nell'epicondilite, nel tunnel carpale; nelle malattie croniche, come le bronco pneumopatie ostruttive, il diabete, l'epatite virale; nelle malattie degenerative quali artrite reumatoide, demenza senile precoce, malattie neurovascolari; come terapia di supporto nelle patologie oncologiche; in ambito chirurgico nel pre/post-operatorio; in ambito dermatologico: piaghe da decubito, gangrene diabetiche, ulcus cruris, herpes zoster e simplex, acne, psoriasi, lipodistrofia; nelle malattie autoimmuni come tiroidite di Hashimoto, LES, eritema nodoso; nelle patologie intestinali quali rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn, disbiosi; in Oculistica nella maculopatia diabetica, maculopatia ischemica, maculopatia retinica degenerativa senile²⁴⁻³⁵. Recenti pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato la validità dell'Ozono nella polmonite e nelle manifestazioni tromboemboliche correlate alla SARS-CoV-2³⁶⁻³⁸, come pure nel trattamento delle sequele cliniche del Long Covid³⁹. Inoltre è di particolare interesse lo studio clinico multicentrico, siglato tra la Società Italiana di Ossigeno Ozono Terapia (SIOOT) e l'Università Cattolica del Sacro Cuore, che sta partendo in questi giorni, sulla valutazione dell'efficacia dell'Ossigeno Ozono Terapia in combinazione con la terapia farmacologica nel trattamento delle

patologie infettive accompagnate da antibiotico-resistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghezzi P, Jaquet V, Marcucci F, Schmidt HHHW. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1784-96.
2. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol* 2015; 5: 71-9.
3. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem* 2016; 23: 304-14.
4. Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells* 2011; 32: 491-509.
5. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 257-65.
6. Kettle AJ, Clark BM, Winterbourn CC. Superoxide converts indigo carmine to isatinsulfonic acid: implications for the hypothesis that neutrophils produce ozone. *J Biol Chem* 2004; 279: 18521-5.
7. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P Jr. Investigating antibodycatalyzedozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3031-4.
8. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol* 2017; 11: 613-9.
9. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2020; 63: 101138.
10. Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 411-21.
11. Thangima Zannat M, Bhattacharjee RB, Bag J. In the absence of cellular poly (A) binding protein, the glycolytic enzyme GAPDH

- translocated to the cell nucleus and activated the GAPDH mediated apoptotic pathway by enhancing acetylation and serine 46 phosphorylation of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409: 171-6.
12. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res* 2011; 1: 29.
 13. Amina A, Aleksander Q, Popel S. Reactive Oxygen Species Regulate Hypoxia-Inducible Factor 1 α Differentially in Cancer and Ischemia. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5106-19.
 14. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5510-4.
 15. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005; 175: 6257-63.
 16. Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4009.
 17. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun* 2016; 7: 11624.
 18. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, et al. Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 348-83.
 19. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Rad Biol Med* 2015; 88(Pt B): 314-36.
 20. Rubio V, Valverde M, Rojas E. Effects of atmospheric pollutants on the Nrf2 survival pathway. *Environ Sci Pollut Res Int* 2010; 17: 369-82.
 21. Yong L, Lyu X, Huang C, Xu Y. 2017. Effect of local ozone treatment on inflammatory cytokine, growth cytokine and apoptosis molecule expression in anal fistula wound. *Semantic Scholar*; ID: 53308318.
 22. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1679-84.
 23. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 2017; 7: 212-9.
 24. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol* 2017; 811: 148-54.
 25. Ameli J, Banki A, Khorvash F, Simonetti V, Jafari NJ, Izadi M. Mechanisms of pathophysiology of blood vessels in patients with multiple sclerosis treated with ozone therapy: a systematic review. *Acta Biomed* 2019; 90: 213-7.
 26. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 610418.
 27. Tricarico G, Travagli V. The Relationship between Ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress. *Antioxidants* 2021; 10: 1946.
 28. Scassellati C, Ciani M, Galoforo AC, Zanardini R, Bonvicini C, Geroldi C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: Potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *Mech Ageing Dev* 2020; 186: 111210.
 29. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2: 66-70.
 30. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent* 2008; 36: 104-16.
 31. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port* 2018; 43: 172-81.
 32. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. Ozonoterapia na Osteoartrose do Joelho: Revisão Sistemática [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port* 2018; 31: 576-80.
 33. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J* 2018; 15: 633-44.
 34. Andrade RR, Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Eficácia da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão

- sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados [Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials]. *Braz J Anesthesiol* 2019; 69: 493-501.
35. Scassellati C, Galoforo AC, Esposito C, Ciani M, Ricevuti G, Bonvicini C. Promising Intervention Approaches to Potentially Resolve Neuroinflammation And Steroid Hormones Alterations in Alzheimer's Disease and Its Neuropsychiatric Symptoms. *Aging Dis* 2021; 12: 1337-57.
 36. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res* 2019; 9: 232-7.
 37. Rowen RJ, Robins H. A plausible "penny" costing effective treatment for corona virus-ozone therapy. *J Infect Dis Epidemiol* 2020; 6: 113.
 38. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106879.
 39. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 5871-5.

Prof. Raffaele D'Alterio, Reumatologo, Membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozono Terapia Internazionale (SIOOT)

Per la corrispondenza:
info@ossigenoozono.it

Siamo di fronte ad una rivoluzione terapeutica?

M. Franzini

Personalmente non penso che l'Ossigeno Ozono Terapia (OOT) SIOOT possa connotarsi come una rivoluzione, termine che può comportare l'idea di vincitori e di vinti, ma bensì sono convinto che l'Ossigeno Ozono Terapia SIOOT si debba collocare sotto una migliore etichetta, cioè, che trattasi di INNOVAZIONE. OOT SIOOT come un grande passo avanti in Medicina. Innanzitutto perché possiamo curare patologie oggi praticamente incurabili o mal curabili o parzialmente curabili come: l'ernia discale, gli attacchi virali, l'antibiotico resistenza, le forme fungine, etc.; ma altrettanto importante è il fatto che l'Ossigeno Ozono può essere un potenziatore del farmaco quindi indispensabile per la miglior risposta alle malattie e, elemento indispensabile per ogni buon medico.

Ripercorriamo alcune tappe fondamentali come gli **avvenimenti fondamentali SIOOT**:

- 1881, Dott. Kellogg Ozono come antibatterico;
- 1900 - Ozono Tesla Company;
- Louis Pasteur (1822 - 1895);
- Circolare Ministero della Sanità che riconosce l'attività antivirale e antibatterica dell'ozono - 30 Dicembre 1992;
- Science 16 ottobre 2002;
- 20 Novembre 2006: Consensus Conference - Istituto Superiore Sanità (reperibile sul sito www.iss.it);
- 4 Luglio 2019: Relazione sull'efficacia dell'Ossigeno Ozono Sioot nell'Antibiotico Resistenza;
- Ottobre 2019: Importanza dell'ossigenazione cellulare;

- 3 Giugno 2020: convocazione Camera dei Deputati;
- 8 Agosto 2020: prima pubblicazione al mondo sull'efficacia dell'ossigeno ozono SIOOT nel COVID-19. Ne sono poi usciti altri 27;
- Lavoro sull'Herpes Zoster;
- Luglio 2021: Trattamento con Ossigeno Ozono SIOOT nel Post-COVID.

La nostra storia inizia nel 1982 ed ha prodotto i protocolli e le linee guida più avanzate al mondo per efficacia e sicurezza.

SIOOT conferma, come da Consensus Conference pubblicata dall'ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ che il medico possa eseguire la pratica medica dell'OOT ottemperando alle prescrizioni dell'Istituto Superiore di Sanità (Fig. 1).

Tossicità - attenzioni

- Ipoglicemia latente (GAE)
- Favismo (deficit del G-6-PD eritrocitaria) (GAEI)
- Epilessia (iniezioni dolorose o dolore).

Controindicazioni

- Via Respiratoria
- Ipertiroidismo (GAEI)
- Gravidanza (sempre).

Effetti collaterali dovuti al medico

Ipotensione a seguito di mala pratica (dolore, esecuzione in ortostatismo, endovenoso).

Per ottenere l'efficacia massima voluta è necessario stabilire:

- La concentrazione;
- Il tempo d'esposizione;
- La via di somministrazione.

L'ozonoterapia è una delle metodiche con minori rischi di effetti collaterali (studio clinico Jacobs 1981).



Fig. 1. Consensus Conference ISS.

Regole fondamentali per operare in completa sicurezza

1. Somministrazione corretta: seguendo scrupolosamente i protocolli SIOOT, come previsto dall' istituto Superiore di Sanità
2. Uso di apparecchiature idonee certificate con fotometro e revisionate nei tempi previsti
3. Non deve essere inalato
4. No al dolore.

Il buon ozonoterapeuta non deve provocare dolore. Il dolore può scatenare reazioni vagali anche incontrollabili

Vie di somministrazione (Fig. 2)

- **Grande Autoemo infusione** o, meglio, Ossigenazione Sistemica: riequilibrio metabolico, miglior utilizzo dell'ossigeno corporeo, correzione delle ischemie circolatorie, disintossicazione da tossine e radicali liberi, aumento della resistenza allo sforzo, azione immunomodulante, trattamento delle infezioni batteriche/virali

anche antibioticoresistenti, azione sul microcircolo anche cerebrale, malattie neurodegenerative.

- **Piccola Autoemoinfusione:** azione immunomodulante, antivirale, Herpes Zoster e simplex, acne, fibromialgia, azione anti-depressiva.
- **Sottocutane:** decontratturante muscolare, cellulite, riattivazione circolo venoso, azione lipolitica.
- **Intramuscolare:** decontratturante, ernia e protrusione discale.
- **Intrarticolare:** artrite, artrosi.
- **Insufflazione (rettale, vaginale, uterina, uretrale):** succedanea alla GAEL, trattamento antalgico, trattamento delle infezioni, fibromialgia.
- **Via topica:** ulcere, piaghe, contratture muscolari, acne, insufficienza venosa, trattamenti del cavo orale, cellulite, trattamento macchie cutanee.
- **Idropinica:** Riequilibrio dell'acqua corporea, disbiosi, Helicobacter Pylori.

ATTENZIONI IMPORTANTI PER AUTO-EMO INFUSIONE

SEGNALE DI EMOLISI

PRESENZA FTALATI

SACCA SAN03 *Figura 1*

SACCA SAN03
Certificata dal ministero della salute prevista nei protocolli SIOOT

Figura 2

Figura 3

SI I benefici dell'auto-emo infusione con l'utilizzo della sacca SAN03 che non rilascia ftalati e non crea iperbarismo, il quale produce emolisi (rottura di globuli rossi).

NO *Figura 2* - boccia di vetro o di plastica in iperbarica che rilascia ftalati e crea emolisi
Figura 3 - la sacca rilascia ftalati nel sangue, può produrre emolisi

NO VETRO - NO EMOLISI - NO IPERBARISMO

Se al sangue nel flacone viene insufflato Ossigeno Ozono in pressione ottenendo un iperbarismo molti globuli rossi tendono a rompersi (emolisi) producendo schiuma.
Può anche avvenire che la boccia di vetro o la sacca trattata con iperbarismo, una volta annullato questo, per fare scendere il sangue abbia bisogno di un'ulteriore insufflazione di gas modificando tutti i fattori di concentrazione di O2O3 e formando diversi radicali liberi.

Fig. 2. Autoemoinfusione.

Ossigeno Ozono SIOOT → avanza la nuova medicina: efficace, sicura e naturale che può potenziare il farmaco

1. Attività antivirale, antibatterico, antifungineo - totale
2. Antinfiammatorio e antidolorifico
3. Risolutivo nelle infezioni antibiotico resistenti
4. Miglioramento del microcircolo
5. Azione immunomodulante
6. Cura e riabilitazione nelle protrusioni ed ernie discali
7. Attività antiedemigena e lipolitica

Applicazioni cliniche protocollate

Anestesia e Rianimazione; Oncologia; Medicina Interna; Ortopedia; Cardiologia; Vascolare; Geriatria; Dermatologia; Oculistica; Fisiatria; Neurologia; Chirurgia; Neurochirurgia; Pneumologia; Odontoiatria; Malattie neurodegenerative.

Riattivazione del circolo e del microcircolo

L'ozono:

- **aumenta la deformabilità e filtrabilità eritrocitaria**, perché spezza le lunghe catene degli acidi grassi mediante lipoperossidazione controllata;

- aumenta la produzione del 2,3-difosfoglicerato con **maggiore cessione di ossigeno ai tessuti periferici**;
- riduce l'aggregabilità piastrinica e la viscosità plasmatica;
- **riattiva il metabolismo energetico** a livello mitocondriale con aumento della produzione di ATP.

Lo scopo primario è quello di tentare di interrompere il ciclo involutivo degli eventi degenerativi inducendo le cellule a riattivare la sintesi delle *Oxidative Shock Proteins* (OSP). Una buona percentuale di pazienti mostra un miglioramento significativo grazie a un'influenza benefica sulla circolazione, sull'ossigenazione, sul tono dell'umore e sull'attenzione.

L'interpretazione del test riguarda i seguenti punti:

- in seguito al trattamento con ozono si nota un aumento significativo della concentrazione di emoglobina ossigenata;
- l'effetto è riscontrabile solo dopo almeno un'ora dall'inizio del trattamento;
- contemporaneamente l'emoglobina non ossigenata rimane pressoché costante

indicando così un aumento dell'ossigenazione cerebrale a parità di consumo di ossigeno;

quindi una situazione migliorata nelle funzionalità in quanto viene meglio captato l'ossigeno presente.

Il tutto si traduce in:

1. miglioramento del microcircolo cerebrale;
 2. aumento dell'attenzione;
 3. miglioramento delle attività cognitive e della memoria;
 4. diminuzione della spasticità neuromuscolare;
- antiaging (anti invecchiamento).

Azione antinfiammatoria antidolorifica

L'ozono, migliorando l'ossigenazione, inibendo l'attivazione e l'adesione leucocitaria e piastrinica, inibisce l'attivazione della fosfolipasi A2, delle ciclossigenasi e delle metalloproteinasi. Grazie a tale intervento verrà inibita la risposta infiammatoria bio-umorale.

- **Inibizione della sintesi di prostaglandine pro-infiammatorie;**
- **Inibizione della liberazione di bradichidina e composti algogeni;**
- **Neutralizzazione dei ROS endogeni e stimolazione della produzione locale di enzimi antiossidanti.**

Trattamento ernia discale

Per quanto riguarda le iniezioni di ossigeno-ozono nella zona della colonna vertebrale, la circolare ministeriale del 20 gennaio 2005 ribadisce che

"[...] le iniezioni intradiscali e/o intraforaminali sono unicamente eseguibili in via sperimentale (e quindi gratuite) solo in strutture ospedaliere accreditate e sempre nell'ambito di studi clinici controllati. [...]"

(Circolare del Ministero della Salute, Dipartimento dell'Innovazione, D.G dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ufficio III, 20 Gennaio 2005).

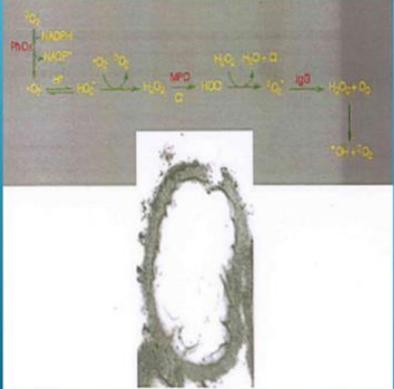
L'unica via di somministrazione approvata dall'Istituto Superiore di Sanità è quella paravertebrale (Consensus Conference, ISS, 20 Novembre 2006).

I protocolli per l'antibiotico resistenza

Open-label, multicentre, randomized, parallel group study to assess the efficacy and safety of oxygen-ozone therapy plus...

- 1) *...oral antibiotic therapy in the treatment of infections secondary to implant of orthopaedic devices;*
- 2) *...standard of care in the treatment of non-COVID-19 Community Acquired Pneumonia;*
- 3) *...oral antibiotic therapy in the treatment of infections secondary to chronic vascular ulcers (Fig. 3).*

MECCANISMO ANTIBIOTICO DELL'OZONO CORPOREO



La via dell'ABOx nei neutrofilii umani: gli anticorpi generano, durante la via dell'ossidazione dell'acqua, H2O2 E O3, entrambi con effetto battericida, per l'azione del fagocita ossidasi (Phox), mieloperossidasi (MPO) e IgG.

Fotografia al M.E. del batterio E. Coli ucciso dagli anticorpi tramite la via di ossidazione dell'acqua: significativa la morfologia della rottura della parete e membrana cellulare successiva alla fagocitosi

STOP ALLE INFEZIONI ANTIBIOTICO RESISTENTI

OZONO TERAPIA MIGLIOR ADIUVANTE DELL'ANTIBIOTICO

1. Science – 13 December 2002 vol.298
 2. Bardi JS. News and Views; The Scripps Research Institute 2002
 3. PNAS vol. 100 Marzo 2003

21

Fig. 3. OTT nelle infezioni.

Meccanismi d'azione del O2-O3 per vincere il COVID-19:

- Attività antivirale
- Modulazione immunitaria
- Attività antinfiammatoria
- Attività antitrombotica
- Saturazione di Ossigeno
- Trattamento delle polmoniti antibiotico resistenti.

Dalla pagina della SIOOT in cui vengono riportati i lavori scientifici e clinici pubblicati nel mondo, risulta che sono oltre 2000 i pazienti COVID trattati e guariti con OTT.

Da tutti i trattamenti effettuati, si evidenzia chiaramente che i pazienti, anche gravi, curati con il protocollo SIOOT sono quelli che hanno ottenuto la migliore efficacia.

Il problema è che non ci sono abbastanza medici per soddisfare le

richieste per terapia domiciliare o ospedaliera.

Le frasi più pericolose in assoluto sono:

- “Non differenziamoci e non innoviamoci.”
- “Se non ti vaccini, ti ammali vai in ospedale e muori”
- “Ora è chiaro possa succedere sia ai VAX che ai NO VAX → MA → con l’Ossigeno Ozono ti salvi”.

“Qualunque dolore, sofferenza o malattia cronica e invecchiamento, è causato anche da una insufficiente ossigenazione a livello cellulare”.

Ossigeno Ozono SIOOT è un *“farmaco”*: **Naturale, Efficace e Sicuro.** Tutte queste caratteristiche fanno sì che **O2O3 SIOOT** sia un **farmaco ideale oggi e per il futuro.**

Ozono terapia SIOOT. (Fig. 4)

THE QUANTITY PRODUCED IS DETERMINED BY THREE FACTORS:

- 1. The voltage:** The higher the voltage applied, the greater the ozone concentration supplied.
- 2. The gas flow:** The greater the flow of gas, i.e. the more rapidly the oxygen flows through the discharge zone, the lower the number of disintegrated O2 molecules, i.e. the lower the ozone concentration supplied.
- 3. The space between the electrodes:** For the wide range of applications, however, the total range of concentrations must be available: not only with small, but also with high gas flow rates. As this is contrary to the physical capacities of a discharge tube, the space between the electrodes within the tube is therefore used as a third parameter in order to provide the optimal ozone concentration.

APPARECCHIATURE PROFESSIONALI CONFORMI AI PROTOCOLLI SIOOT

MEDICAL 95 CP5

- Trasformatore interno Peso: 30 Kg
- Trasformatore d'isolamento Peso: 5 Kg
- Colonne di ozonizzazione: Lunghezza: 650 mm, Diametro: 40 mm

MEDICAL 99IR

- Colonne di ozonizzazione: Lunghezza: 450 mm, Diametro: 40 mm
- Peso totale 25 kg

Fig. 4. Modalità operative SIOOT.

Prof. Marianno Franzini, Presidente Società Italiana Ossigeno-Ozono Terapia Internazionale (SIOOT)

Per la corrispondenza: info@ossigenoozono.it

L'ernia discale e la patologia osteo-articolare

G. Dequerquis

L'ozono, come ormai ben sappiamo, nel nostro corpo si comporta come un gas altamente instabile, quindi ha molteplici effetti sul nostro organismo: attività antibatterica, antivirale, antifungina, aumenta la cessione di O₂ ai tessuti (iperossigenandoli), attiva la fagocitosi, le citochine, enzimi che bloccano i perossidi e i radicali liberi nei globuli rossi, riduce la viscosità ematica, ha un effetto antiedemigeno e, non meno importante, ha un potente potere di disidratazione delle ernie¹.

Prima di parlare di come l'ozono agisce in questo campo e dei suoi risultati, bisogna capire prima cosa sono un disco intervertebrale e un'ernia.

Il disco è una fibrocartilagine composta da una parte periferica a struttura lamellare (anulus fibroso) ed una parte centrale (nucleo polposo). L'anulus è composto da acqua, macromolecole glicoproteiche (proteoglicani) e collagene; è formato da strati concentrici di lamelle di tessuto fibroso².

Dal punto di vista fisiopatologico il disco intervertebrale si divide in: disco sano, disidratato, protruso, ernia contenuta, ernia espulsa ed ernia espulsa migrata.

Per ernia si intende una migrazione, quasi sempre postero-laterale, del nucleo polposo il quale, trovando un varco tra le fibre concentriche dell'anulus, può raggiungere il margine posteriore del disco ed affiorare al di sotto del legamento longitudinale posteriore: può far breccia in questo margine pur restando in rapporto con il suo punto di origine, può rimanere pedunculato, può staccarsi e migrare³.

Gli stretti rapporti tra gli ultimi due dischi e le radici spinali, in caso di protrusione o

ernia, giustificano la costante sofferenza radicolare.

Ovviamente, a seconda della localizzazione dell'ernia avremo una diversa sofferenza radicolare e, pertanto, diversa sintomatologia:

- nel tratto cervicale avremo cervico-brachialgia;
- nel tratto dorsale, una dorsalgia;
- nel tratto lombare una lombo-cruralgia o lombo-sciatalgia.

L'ernia discale rappresenta la causa più comune di lombo-sciatalgia; il dolore in genere è in sede lombare, spontaneo e trafittivo; dopo alcuni giorni può attenuarsi e spostarsi verso l'arto inferiore.

Per la diagnosi la risonanza magnetica rappresenta, ad oggi, il gold standard, oltre all'esame obiettivo dove vanno riconosciuti importanti segni clinici tipo quello di Delitala, manovra di Lasegue e di Wasserman (o Lasegue inverso).

Tra le terapie più comuni proposte vi sono la fisioterapia (manuale o mediante appositi macchinari), l'osteopatia e i farmaci (spesso miorilassanti e cortisonici): tutti questi sono ottimi sintomatici, cioè curano il sintomo, il dolore, ma non la causa, pertanto una volta svanito l'effetto, si ripresenta con alta probabilità il dolore.

L'alternativa chirurgica ormai è di scelta in determinati casi ovvero: sindrome del piede cadente (non si riesce più a dorsiflettere la punta del piede e si tende ad inciampare sullo stesso), sindrome della cauda equina (perdita del controllo degli sfinteri) e la perdita di sensibilità dell'arto da più di sei mesi.

Ad oggi un'ottima soluzione è rappresentata dall'ozonoterapia, proprio per la capacità di disidratazione dell'ernia sopra citata.

Non solo, essendo l'ozono un ottimo antinfiammatorio naturale, riesce a sfiammare localmente la zona e a decontrarre la muscolatura tanto che è ottimo da utilizzare anche in pazienti già operati di ernia, soprattutto per andare a scollare tutte le aderenze chirurgiche che si vengono a formare dopo un intervento⁴.

La Società Italiana di Ossigeno Ozono Terapia (SIOOT), ha proposto un protocollo di 12/15 sedute, talvolta da svolgere anche due volte a settimana a seconda dei casi.

Generalmente già dalla sesta/ottava seduta, sia ha un soggettivo miglioramento, sia del dolore che della mobilità.

È importante dire che è consigliata una seduta di mantenimento durante i cambi stagionali (inverno/estate).

Vengono utilizzati due tipi di aghi per le infiltrazioni: 23G x 1 ¼" e 30G x ½". Il primo è per le infiltrazioni superficiali per trattare contratture, tensione muscolare, aderenze chirurgiche e per infiltrare il decorso di determinati nervi, quali lo sciatico ed il crurale; il secondo per le paravertebrali, in genere destra e sinistra. La SIOOT sconsiglia le infiltrazioni intradiscali in quanto ritenute pericolose se non eseguite in apposite sale asettiche; si è visto che essendo l'ozono un gas, diffonde, quindi non occorre necessariamente entrare nella colonna, ma basta andare ai lati e quindi in paravertebrale, dove per diffusione, l'ozono riesce a penetrare fino all'ernia.

Per quanto riguarda le concentrazioni dell'ozono, si va dai 5ug/ml ai 7ug/ml per le superficiali e 10/15ug/ml per le profonde.

La percentuale di successo di tale metodica risulta essere molto elevata,

secondo uno studio effettuato su 7253 pazienti dal Prof. Franzini, nell'88.4% dei casi si parla di guarigione clinica; nel 9.4% dei casi si ha un netto miglioramento e solo il 2.2% dei casi sono dei non responders⁴.

Prima è stato introdotto un concetto fondamentale dell'ozono, ovvero che è un antinfiammatorio naturale: non ha controindicazioni se non la gravidanza e per via endovenosa l'ipertiroidismo e il favismo.

Come effetti collaterali troviamo tosse se inalato e ipotensione a seguito di mala pratica (dolore, esecuzione in ortostatismo).

Secondo uno studio clinico del 1981, l'ozonoterapia è una delle metodiche con minori rischi di effetti collaterali.

Possiamo quindi affermare che l'ozonoterapia rappresenta ad oggi una delle scelte migliori nel trattamento dell'ernia del disco, sia in termini di efficacia che di assenza di effetti collaterali.

BIBLIOGRAFIA

1. Franzini M. Valutazione dell'efficacia dell'Ossigeno Ozono Terapia nel trattamento dell'Ernia Discale.
2. http://www.ingbiomedica.unina.it/studenti/ing_bio/mat_did/BIOMAT/12disco_intervertebrale.pdf
3. Ferretti A. Traumatologia dello sport. Diagnosi clinica e strumentale. Rieducazione funzionale. Tecniche chirurgiche fondamentali. Roma: CESI libri, 1996.
4. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Intramuscular OxygenOzone Therapy of Acute Back Pain with Lumbar Disc Herniation. SPINE 2009; 34: 1337-44.

Prof. Giovanni Dequerquis, Anestesista e Ozonoterapeuta.

Per la corrispondenza: giodeq@hotmail.it

Ossigeno-Ozono terapia nella Malattia da Virus SARS-CoV2 e nel post COVID

S. R. David

Epidemiologia

I dati disponibili ad oggi della diffusione della Infezione da SARS-Cov2 dimostrano che la Pandemia ha praticamente varcato tutte le soglie di tutti i Continenti come dimostrano i dati ufficiali trasmessi dall'OMS¹ (Fig.1).



Fig.1. Diffusione del Sars-CoV2 al 01/01/2021.

Eziologia

L'agente eziologico è il Virus SARS-Cov2, appartenente alla Famiglia dei Coronavirus, Virus a RNA a singolo filamento ed appartenenti alla stessa famiglia dei Virus del raffreddore comune e dei Virus Sars1 e Mers (Fig. 2 e 3).



Fig. 2. Caratteri del SARS-Cov2.

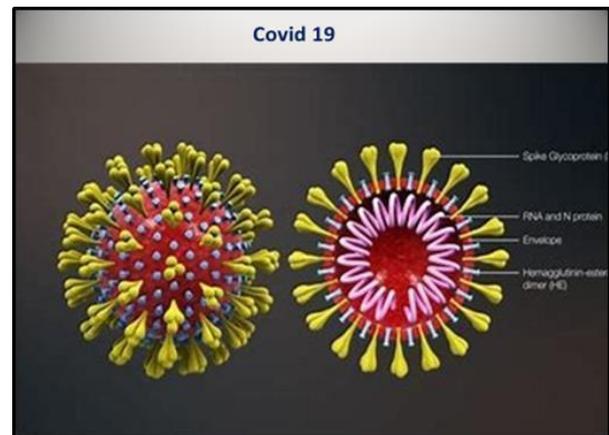


Fig. 3. Struttura del SARS-Cov2.

Patogenesi

Il Virus, penetrato nell'organismo per via aerogena (ma non si escludono altre vie, diretta, mediata da fomites) si moltiplica nel rinofaringe e, dopo un periodo variabile da 5-7 gg.²⁻⁵ per la variante Omicron invade moltiplicandosi, si lega con le proprie protuberanze superficiali ai recettori ACE, che sono rappresentati in tutti i vasi e tessuti, danneggiando le cellule con danno diretto, danno vasomediato, e tempesta citochinica.

Quindi:

- iperattivazione macrofagica ubiquitaria ed attivazione della tempesta citochinica con Ipercitochinemia, Iperattivazione ubiquitaria di Macrofagi e Linfociti T, Leucopenia con neutrofilia e Linfomonocitosi assoluta, Piastrinopenia, deficit di Hb, elevati valori di IL6, Ferritinemia, AST, ALT, PCR, D-Dimero³;
- Sindrome antifosfolipidi-Like³;
- ubiquitaria trombosi venosa e arteriosa con aumento del D-Dimero, danno vascolare a carico di tutti gli organi e tessuti, colpiti da un duplice danno:

vasculite sistemica, effetto citopatico virale.

- ipossia poliorgano stante la presenza di recettori ACE2 oltre che a livello polmonare anche a livello di miocardio, reni, fegato, encefalo, intestino, SNC.

In particolare a livello del parenchima polmonare (Fig. 4 e 5) si sviluppano danni spesso irreversibili anche se, come già accennato, praticamente nessun organo viene risparmiato, presentandosi quindi, la malattia, con molteplici e diverse patomorfosi⁴⁻⁸.

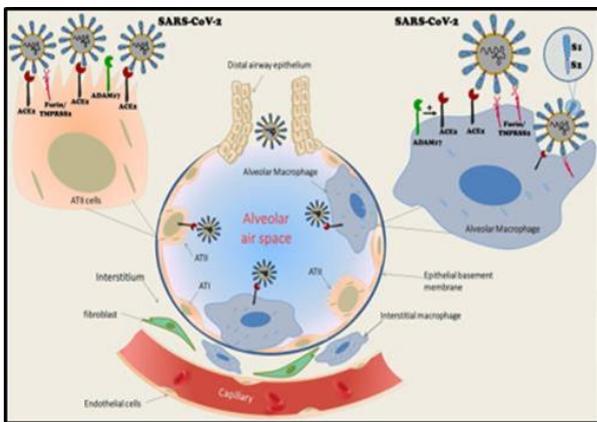


Fig. 4. Patogenesi del danno polmonare da Covid-19.



Fig. 5. Reperti autoptici: danni polmonari.

Clinica

Come esposto, (Fig. 6) i sintomi e segni relativi alla variante Delta sono ubiquitari e, soli e/o associati, possono dare luogo a quadri sindromici talvolta di difficile interpretazione diagnostica. È necessario, tuttavia, alla luce della rapidissima diffusione

della variante Omicron, dare conto di alcune sostanziali differenze (Fig. 7).

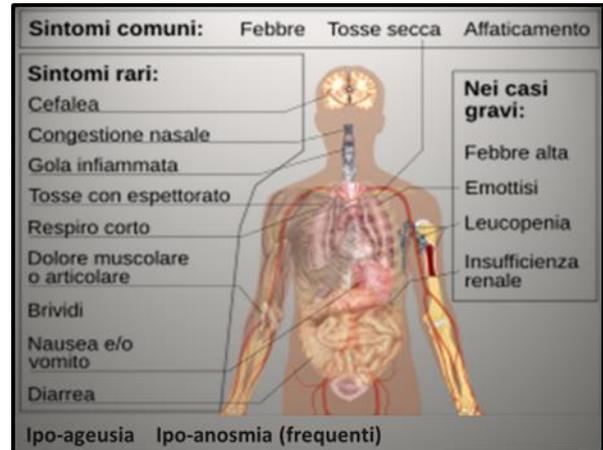


Fig. 6. Sintomi e segni (Var. Delta).

Variante omicron : Epidemiologia e Patomorfosi

Diffusione molto piu' rapida della variante ■ (raddoppio dei casi in meno 7/10 gg):

Attack rate (tasso di attacco) superiore al 80-90% (il primo isolamento ad Oslo ha dimostrato che il paziente omicron + in arrivo dal Sudafrica nel Mese di novembre 2021 abbia infettato un locale, durante la cena 95 su 110 persone indipendentemente dal loro stato immunitario Attack rate 86,3).

Sintomi e segni caratterizzati da:

- Febbre, anche elevata,
- Rinite secretiva,
- Faringite eritematosa e faringodinia,
- Tosse secca,
- Mioartralgie intense e migranti,
- Decorso breve 3-5 gg e benigno nei soggetti vaccinati e normoimmuno-competenti nel breve periodo.

Fig. 7. Sintomi e segni (Var. Omicron).

Diagnosi Virologica

La diagnosi Virologica si basa essenzialmente sul tampone molecolare: real-time Rt-Pcr (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction); svela tratti del genoma virale (non solo S, ma anche N ed E) ha una sensibilità di circa il 98% ed una specificità di circa il 97%. Ha un tempo di esecuzione di 2-6 h, risulta inoltre affidabile anche sulla variante Omicron.

Il tampone Antigenico, che ricerca le Proteine di Superficie del Virus, di I, II e III generazione COI. ha una sensibilità (50%). Rd una altrettanto bassa Sensibilità (<50%). Sulla variante Omicron dimostrano una Specificità e Sensibilità inferiori al 30/40%.

Una citazione a parte meritano i tests Sierologici che scomparendo rapidamente, indicano, allo stato dell'Arte, solamente infezione pregressa; purtroppo nulla ci dicono sulla durata effettiva della immunità nel tempo, né sulla efficacia protettiva rispetto alla infezione^{9, 10}.

Diagnostica per Immagini

La diagnosi di interessamento polmonare mediante diagnostica per immagini vede un utile impiego della semplice Ecografia, seguita da TAC, piuttosto che non la classica Radiografia del Torace Standard.

In moltissimi casi, infatti un quadro Radiologico Standard, può non mostrare altro che un rinforzo della trama interstiziale, pur in presenza di un quadro clinico di severa insufficienza respiratoria, che trova poi immediato riscontro nei reperti TAC ed Ecografico (Fig. 8 e 9).



Fig. 8. Quadro Rx versus Tac.



Fig. 9. Quadro Rx versus Tac.

Invece i risultati dell'ecografia polmonare nel COVID-19 sembrano correlarsi molto bene con i risultati della TC del torace. Con l'aumentare infatti della gravità della malattia, è stata osservata la seguente evoluzione:

- a. fase pre-sintomatica: poche aree di iperdensità a vetro smerigliato alla TC, prevalentemente nei campi inferiori e posteriori, correlata alle linee B dell'eco alternate ad aree con normali linee A ("patchy"). Diaframmi ipomobili già dai primi giorni;
- b. prima settimana dai sintomi: opacità a vetro smerigliato bilaterali più confluenti sulla TC, correlate alle linee B coalescenti che formano "chiazze di bianco" ("segno a cascata"), e linea pleurica rugosa;
- c. seconda settimana: piccoli consolidamenti periferici subpleurici bilaterali alla TC e agli ultrasuoni, con evoluzione in "dry lung" e linee B dense e fisse rispetto allo sliding pleurico;
- d. nella forma più severa aumenta progressivamente il volume del polmone consolidato, con assenza di colore al color-Doppler dei consolidamenti, e possibile evoluzione verso ARDS (Fig. 10).

Malattia da Covid Sars 2 19 e Razionale dell'Uso della Terapia con Ossigeno-Ozono

I meccanismi Fisiopatologici della malattia sono principalmente:

- **Ipossiemia diffusa:** l'ozono migliora il metabolismo dell'ossigeno aumentando l'ossigenazione cellulare, con attivazione del 2,3-DPG che, legandosi alla catena β dell'emoglobina (Hb), provoca uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell'Hb.

Circolazione macro e micro: Vi è un significativo miglioramento del flusso sanguigno e dell'ossigenazione dei tessuti ischemici grazie al trattamento con ozono. Ciò è anche dovuto all'ossido nitrico (NO), agli S-nitrosotoli che cooperano con il monossido di carbonio (CO) e alla prostaciclina rilasciata, alla

aumentata deformabilità dei globuli rossi con miglioramento della ischemia-ipoossia e protezione degli endoteli.

Il COVID-19 induce la formazione di microtrombi a causa dell'aumentata viscosità e dell'aggregazione eritrocitaria, tra gli altri fattori. L'ozono ha un effetto antiplastrinico, aumenta alcune prostaciline (come la PGI2) portando alla vasodilatazione, oltre a modulare l'antitrombina III.

Immunostimolazione-modulazione

L'ozono è in grado di indurre il rilascio e la modulazione di interferoni e relative citochine. Inoltre, stimola i sistemi di difesa antiossidante, contrastando lo stato di iperinflamazione, tempesta di citochine e stress ossidativo, subito dai pazienti con COVID-19^{11, 12}.

Lo studio SIOOT per il trattamento della SARS-Cov2

Si è studiato l'effetto terapeutico di 4 cicli di ossigeno-ozono terapia per via sistemica (GAE) in 100 soggetti COVID-19 ricoverati in

Terapia Intensiva affetti da sindrome da insufficienza respiratoria acuta (ARDS), di età superiore a 60 anni, tutti di sesso maschile e sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva in terapia intensiva nel periodo dal 1 Marzo al 15 Aprile 2020.

- Pazienti (tutti over 60) N. 100 (con trattamento tradizionale in corso secondo le Strutture di cura);
- Inizio dal I al VI giorno di ricovero;
- GAE con 200 cc di Ozono alla concentrazione di 50microgrammi/ml, in 200 cc di sangue, per totali 4 - 6 GAE da eseguirsi a giorni alterni;
- Misurazione all'inizio del trattamento e dopo 4-6 trattamenti dei valori medi dei parametri ematochimici e clinici:

Temperatura corporea

F.C.	Glicemia
AST, ALT	PRC
Creatininemia	LDH
Na, K, Ca	D-DIMERO
Linfociti	SAT O2

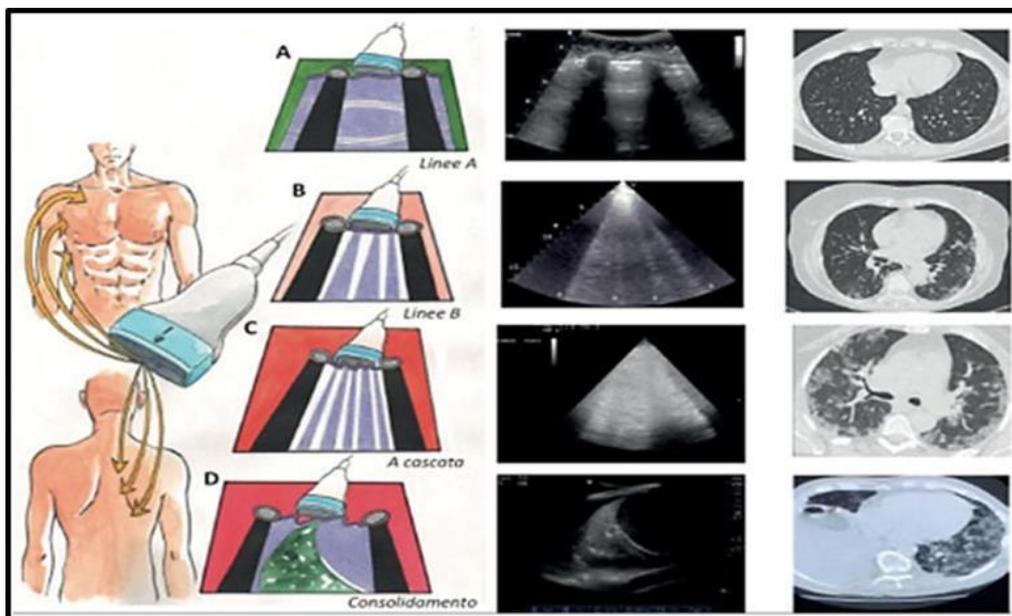


Fig. 10. a. Normale quadro con fisiologiche linee A (orizzontali) e quadro Tac coerente e fisiologico. **b.** Scarse aree di iperdensità subpleuriche a "vetro smerigliato" nella Tac, maggiormente nei campi postero-inferiori correlate alle linee B (verticali) iniziali e alternate a normali linee A. **c.** Opacità bilaterali maggiormente confluenti, bilaterali nel quadro Tac, correlate a linee B a chiazze a "cascata" e linea pleurica rugosa nella Eco. **d.** Diffusi consolidamenti periferici subpleurici bilaterali nella Tac e nella Eco con evoluzione consolidativa dei polmoni con broncogramma aereo, e probabile evoluzione verso la Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).

I pazienti sono stati trattati nelle seguenti Strutture:

- 1) Clinica San Carlo Paderno, Dugnano MI
- 2) Ospedale Augusto Murri, Fermo AN
- 3) Ospedale Civile SS Annunziata, SS
- 4) Ospedale Sacco, MI
- 5) Presidio Ospedaliero San Leopoldo Mandic, Merate LC
- 6) Ospedale C e G "Mazzoni", AP
- 7) Ospedale San Francesco, NU
- 8) Casa di Cura e Poliambulatorio Villa Pianezza, TO
- 9) Azienda Ospedaliera di Lecco, LC
- 10) Azienda Ospedaliera di Foggia, FG
- 11) Ospedale di Vaio Fidenza, PR
- 12) Ospedale Madonna del Soccorso, AP
- 13) Ospedale Nostra Signora di Bonaria, S. Gavino Monreale SU
- 14) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, PA
- 15) Ospedale Mauriziano Umberto I, TO
- 16) CDC Citta' di Roma RM

I risultati dello Studio sono riportati in Fig. 11¹³.

La Sindrome Post-COVID (PACS)

I fattori etiopatogenetici coinvolti nella Sindrome Post-COVID sono rappresentati da:

- Ipossia sistemica protratta di organi e parenchimi secondaria al danno polmonare;
- Tromboembolie sistemiche con quadro micro e macrotrombotico diffuso innescato dal Virus;
- Sindrome da Attivazione Mastocitica;
- Tempesta Citochinica.

Si assiste ad un danno d'organo, ipossico e vasomediato, endotelite, effetto diretto citopatico del Virus su organi ed apparati a carico di polmone, rene, cuore, fegato, pancreas, encefalo e SNC e periferico, apparato digerente e vie biliari, muscolatura liscia e striata.

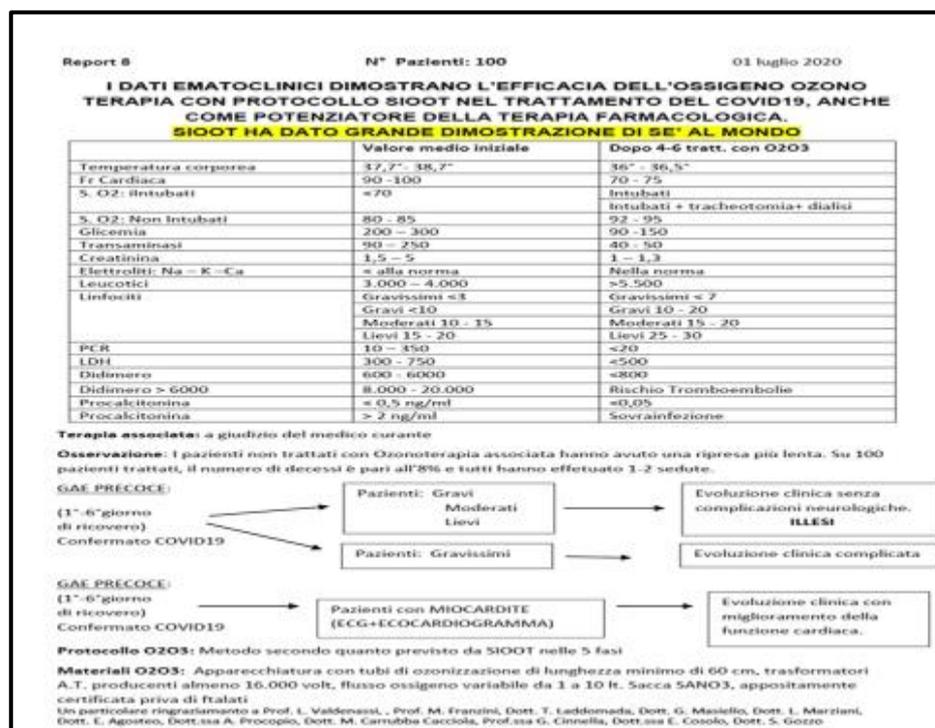


Fig. 11. Risultati del trattamento di 100 Pazienti con O2-O3 Terapia (Protocollo SIOOT).

Quadro Clinico della PACS

Un recente Studio pubblicato dalla International Evidence on Long COVID¹⁴ condotto su 110 pazienti, già ospedalizzati per COVID-19, ha dimostrato che il 74% di essi, dopo 3 mesi dalla dimissione, presentava almeno uno dei seguenti sintomi e/o segni:

- Stanchezza cronica 39%
- Difficoltà respiratorie 39%
- Insonnia 24 %
- Mialgie 23%
- Dolore Toracico 13%
- Tosse: 12 %
- Anosmia 12%
- Cefalea, febbre, artralgie, diarrea: <10% per ciascuno.

Protocollo SIOOT per il trattamento della PACS

- 1) Identificazione dei casi da arruolare alla terapia (assenza di c.i.);
- 2) Gae 2 volte /settimana (200 cc o2-o3 30 gamma/ml + 200 cc sangue) per almeno 1 mese.

I risultati sono riassunti nella Fig. 12¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Who dati Covid al 01/01/2022. <https://covid19.who.int/>.
2. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
3. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Syndrome antifosfolipidi-Like. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.
4. Abassi Z, Knaney Y, Karram T, Heyman SN. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312>.
5. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol* 2020; 51: 613-28.
6. Carnevale S, Beretta P, Morbini P. Direct endothelial damage and vasculitis due to SARS-CoV-2 in small bowel submucosa of COVID-19 patient with diarrhea. *J Med Virol* 2021; 93: 61-3.



Fig. 12. Risultati preliminari su 100 Pazienti con PASC trattati con O2-O3 terapia Prot. SIOOT.

7. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 2657-69.
8. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 345-57.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>.
10. Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Front Public Health* 2020; 8: 417.
11. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4059-61.
12. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106879.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>.
14. <https://institute.global/policy/long-covid-reviewingscience-and-assessing-risk> on October 5 2020. International Evidence on Long Covid
15. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 5871-5.

Prof. S. Roberto David, Specialista in Malattie Infettive e Parassitarie e Pediatria, Docente a Contratto Università Unicamillus, Master di II Livello in Ossigeno-Ozonoterapia. Ozono Clinic Roma. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozonoterapia Internazionale (SIOOT).

Per la corrispondenza:
robertodavid@libero.it

50 anni di prevenzione cardiovascolare: dalle carte del rischio allo score poligenico e alla prevenzione di precisione

A. Boccanelli

Cinquanta anni sono un periodo lungo o breve in relazione all'angolo visuale. Nella vita di un individuo rappresentano più della metà dell'esistenza, nella storia dell'umanità un piccolo segmento. È in questo piccolo segmento temporale che si sono osservate le più grandi rivoluzioni nella storia della Medicina Cardiovascolare, che hanno avuto un riflesso anche sul breve periodo dell'attesa di vita del singolo individuo. Se ci riferiamo alla prevenzione cardiovascolare, classicamente catalogata come primaria e secondaria, osserviamo come è soprattutto grazie ai rapidissimi suoi progressi che si sia avuto in cinquanta anni un aumento dell'attesa di vita di oltre 10 anni. Negli ultimi 50 anni siamo passati dalla consapevolezza alla definizione dei "fattori di rischio" e abbiamo assistito allo sviluppo dei farmaci e procedure necessari per contrastarli, evitando che si traducessero in fatti come ictus cerebrale e infarto miocardico.

Agli inizi degli anni '70 del secolo scorso era tutto un mondo che si stava aprendo, ancora non esistevano i farmaci antiipertensivi e i farmaci antidislipidemici, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale erano tra le principali cause di morbidità e mortalità. È proprio a partire dagli anni '70 che appaiono i risultati dei primi grandi studi di popolazione sui quali si baseranno poi tutti gli orientamenti di salute pubblica finalizzati alla prevenzione delle Malattie Cardiovascolari (MCV).

Gli studi epidemiologici delle ultime decadi del secolo scorso hanno avuto il

grande pregio di aver messo a fuoco il rapporto causale tra i fattori di rischio e le malattie cardio e cerebrovascolari, aprendo la strada alle strategie di intervento, farmacologiche e comportamentali, che hanno radicalmente cambiato, negli ultimi 50 anni, la storia delle MCV e modificato in modo consistente l'attesa di vita. Se si pensa che nel 1974 l'attesa di vita di un maschio italiano era di 69 anni e che attualmente è di 81, e che questo è dovuto soprattutto alla mutata epidemiologia delle MCV, si comprende l'enorme importanza che la prevenzione cardiovascolare ha assunto nel nostro lavoro di Cardiologi.

L'idea iniziale di misurare un certo numero di caratteristiche individuali in un gruppo di popolazione sana, di seguire la stessa nel tempo in attesa che si verificano degli eventi, per poter poi stabilire se esistano delle associazioni tra le misure iniziali e gli eventi stessi si deve al *Laboratory of Physiological Hygiene* dell'Università del Minnesota, a cui viene riconosciuta la paternità della impostazione concettuale della ricerca di popolazione. A questo gruppo si deve il Codice Minnesota per la lettura quantitativa dell'elettrocardiogramma e risale al 1971, anno di nascita del GIC, il primo studio epidemiologico su popolazione riguardante la cardiopatia coronarica^{1,2}.

Il notissimo *Framingham Heart Study*³ è lo studio cardine di riferimento dell'epidemiologia cardiovascolare per l'identificazione iniziale e la valutazione dei fattori di rischio classici, per la produzione

delle prime analisi multivariate del rischio e dei primi strumenti pratici per la stima del rischio⁴. Lo studio è stato una svolta per la metodologia con cui studiare le cause delle malattie non trasmissibili.

Il *Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases*⁵ è il primo studio che ha posto a confronto coorti diverse a livello internazionale, in paesi e culture diverse: 16 campioni di popolazioni di uomini di età iniziale 40-59 anni appartenenti a 7 paesi di 3 continenti. Le grandi differenze di incidenza e mortalità coronarica tra diversi paesi, più elevata in Finlandia, USA e Olanda rispetto alle aree mediterranee e giapponese, sono state messe in relazione con le diversità delle abitudini alimentari (in particolare di una alimentazione ricca in calorie, grassi saturi, colesterolo, sale, zuccheri semplici e povera di fibre), documentando la relazione tra dieta, colesterolemia e cardiopatia coronarica. Su questa base sono stati identificati i *fattori epidemici*, cioè quelle caratteristiche che per importanza, diffusione, rilevanza a livello di popolazione ed universalità predittiva rappresentano le condizioni indispensabili perché si realizzi una condizione epidemica della malattia e capaci di spiegare le differenze fra popolazioni: colesterolemia, pressione arteriosa e in parte l'abitudine al fumo di sigaretta per la cardiopatia coronarica, la pressione arteriosa per gli accidenti cerebrovascolari.

Si deve ad Ancel Keys, ideatore del *Seven Countries*, la coniazione del termine Dieta Mediterranea⁶. Sono comunque stati numerosi gli studi longitudinali di epidemiologia cardiovascolare, i cui risultati sono maturati negli anni '80 del secolo scorso e i trial preventivi multifattoriali che hanno portato alla conferma della reversibilità del rischio (*WHO European Multifactor Preventive Trial of CHD*, condotto in 5 paesi su oltre 60.000 uomini di età 40-59 anni appartenenti a gruppi lavorativi e sottoposti per la metà a trattamento e per l'altra metà a controllo)⁷ e come conseguenza alla

formulazione di programmi nazionali e internazionali di prevenzione quali ad esempio il *North Karelia Project*⁸.

Il nuovo approccio nello studio della causalità delle malattie su base probabilistica nasce dalla *identificazione dei fattori di rischio* delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica, acquisizione scientifica fondamentale dell'epidemiologia cardiovascolare. Attualmente il migliore approccio di cui disponiamo per lo studio di eventi a causalità multipla è quello che considera il rischio cardiovascolare globale. I fattori identificati e proposti in questo ambito sono molto numerosi, classificabili in molte categorie diverse (costituzionali, ambientali, demografici, fisici, biochimici, psicosociali). Per praticità oggi si preferisce suddividerli in fattori non modificabili, come età, sesso, familiarità e fattori modificabili come pressione arteriosa, assetto lipidico, diabete, abitudine al fumo, definiti fattori "classici" che fanno da riferimento per qualsiasi ulteriore progresso. L'aspetto più interessante è che i fattori di rischio modificabili dipendono in gran parte dagli stili di vita, come abitudini alimentari scorrette, abitudine al fumo, abuso di alcool, scarsa attività fisica e dai fattori psico-sociali. L'approccio probabilistico ha trovato un particolare sviluppo con l'analisi multivariata che dispone di vari modelli predittivi. In generale il potere discriminante dei modelli predittivi colloca un terzo degli eventi nel 10% superiore del rischio globale stimato e circa la metà nel 20% dello stesso rischio. Solo negli ultimi anni stanno emergendo con maggiore evidenza fattori di rischio attribuibili all'assetto genetico, in grado di cambiare il peso predittivo di alcuni fattori di rischio "tradizionali", come vedremo in seguito.

Negli anni, si è assistito allo sviluppo di strumenti pratici per la stima del rischio cardiovascolare, sotto forma di manuali, di carte del rischio e di software dedicati interattivi. L'identificazione degli individui ad

elevato rischio cardiovascolare è considerato uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria a livello individuale, con lo scopo di attivare una serie di azioni per ridurre i fattori di rischio modificabili che vanno dallo stile di vita all'intervento farmacologico quando indicato. Per orientare queste azioni fin dai primi anni '90 sono divenute disponibili carte del rischio e punteggi individuali costruiti attraverso funzioni per la valutazione del rischio globale assoluto (le più utilizzate Framingham, SCORE, PROCAM, CUORE)^{9, 10}.

Parallelamente alla sistematizzazione della ricerca epidemiologica, entravano nella disponibilità della Cardiologia farmaci e procedure destinati a rivoluzionare l'andamento delle MCV. Il Captopril, capostipite degli ACE-inibitori, viene sviluppato nel 1975 e approvato per l'uso clinico nel 1977¹¹. Nel 1976 Akira Endo individua la Mevastatina nel riso rosso fermentato, ma è solo nel 1987 che viene approvata la Lovastatina e nel 1988 la Simvastatina¹². Si mettevano così a disposizione della classe medica i farmaci che avrebbero rivoluzionato la storia e l'epidemiologia dell'aterosclerosi, abbattendo l'incidenza di ictus cerebrale e di infarto miocardico. La prima angioplastica coronarica risale al 1977, ad opera di Gruntzig¹³ l'uso della trombolisi con streptochinasi al 1986¹⁴. A seguire, l'angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto e lo sviluppo della rete organizzativa per la riperfusione precoce dell'infarto. In pochissimi anni si è assistito ad un balzo in avanti di oltre 10 anni nell'insorgenza delle malattie coronariche, alla riduzione della encefalopatia ipertensiva multininfartuale e degli ictus, alla immissione in circolazione di una grande quantità di persone scampate al pericolo della malattia cardio e cerebrovascolare, acuta o cronica.

L'epidemiologia cardiovascolare ha consentito di monitorare i *trends secolari* della mortalità e dell'incidenza: il progetto *MONICA- Monitoring Cardiovascular Disease*

che per 10 anni a partire dagli anni 1980 ha monitorato in 34 popolazioni di 21 paesi (compresa l'Italia) gli eventi coronarici e cerebrovascolari nella fascia di età 35-64 anni con l'obiettivo di stimare l'andamento in discesa della mortalità, l'andamento dell'incidenza e valutare conseguentemente la quota dovuta alla riduzione/aumento dei fattori di rischio nella popolazione e al miglioramento del trattamento in fase acuta della malattia¹⁵⁻¹⁷. A queste prime esperienze sono seguite altre analisi rese possibili grazie alla informatizzazione di dati provenienti da più fonti di informazioni¹⁸. In Italia gli studi hanno identificato che la riduzione della mortalità dal 1980 al 2000 sia attribuibile per più della metà (55%) alla riduzione dei fattori di rischio in prevenzione primaria e meno della metà (40%) alle terapie farmacologiche in fase acuta o in prevenzione secondaria¹⁹. Assieme al monitoraggio della mortalità, due indagini nel 1998-2002 e nel 2008-2012 su campioni rappresentativi della popolazione generale inclusivi di tutte le regioni, realizzate dall'ISS in collaborazione con ANMCO-HCF, per la loro estensione hanno rappresentato il punto di riferimento nei successivi anni per l'andamento degli stili di vita, dei fattori di rischio, delle condizioni e rischio e delle malattie cardiovascolari. Grazie a questo accordo, furono prodotti e pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia gli Atlanti delle Malattie Cardiovascolari²⁰⁻²². Sono state esaminate poco meno di 20.000 persone di età compresa fra 35 e 79 anni e seguite in modo prospettico per alcuni anni. I campioni biologici delle persone esaminate sono conservati in ISS e costituiscono un prezioso riferimento per studi di genetica e nuovi fattori di rischio.

Il 21 gennaio 2003 è stata presentata la carta del rischio del Progetto CUORE all'Istituto Superiore di Sanità, alla presenza del Ministro Sirchia, costruita con dati derivati da studi italiani. Carte e punteggio individuale sono strumenti che sulla base del livello dei fattori di rischio negli individui che non abbiano avuto un precedente evento

cardiovascolare maggiore permettono di valutare la probabilità di ammalare di un evento cardiovascolare maggiore (coronarico o cerebrovascolare, fatale e non fatale) nei successivi 10 anni²³⁻²⁵. Tali strumenti, disponibili per personale medico e non medico, permettono di comunicare il rischio cardiovascolare con un linguaggio più comprensibile e comune ai diversi operatori sanitari e di valutare in modo obiettivo la riduzione del rischio nel tempo considerando l'insieme dei fattori modificabili. Nello stesso giorno è stato firmato l'accordo di collaborazione ANMCO-HCF e Istituto Superiore di Sanità (Fig. 1). Questo accordo "storico" prevede la rilevazione epidemiologica di indicatori di salute cardiovascolare nella popolazione generale, studi di epidemiologia clinica e ricerca degli esiti, promozione della salute cardiovascolare nella comunità e programmi educazionali per la riduzione del rischio cardiovascolare, nonché l'utilizzo di comune accordo della

banca di campioni biologici per future indagini su nuovi fattori di rischio cardiovascolari. Questo accordo e le indagini realizzate insieme hanno permesso di pianificare l'aggiornamento della carta del rischio, che come studio preliminare, è stata presentata a Roma alla IV Conferenza Nazionale di Prevenzione Cardiovascolare nell'aprile del 2010²⁶.

Il fenomeno che ha caratterizzato maggiormente la storia recente della epidemiologia cardiovascolare è stato la stretta connessione e l'andamento parallelo dello sviluppo delle conoscenze, della disponibilità di farmaci e procedure innovative e la tangibile e immediata ricaduta positiva nei numeri delle malattie cardio-cerebrovascolari di natura aterosclerotica e il conseguente mutamento della popolazione dei cardiopatici. Con il ridursi delle cause "vascolari" di cardiopatia, sono emerse quelle più propriamente "tissutali" o degenerative.



Fig. 1. 21 Gennaio 2003. Firma dell'accordo di collaborazione ANMCO-HCF e Istituto Superiore di Sanità. A sinistra Alessandro Boccanelli, a destra Enrico Garaci.

Si è dato tempo allo sviluppo di malattie da invecchiamento del sistema cardiovascolare, che riconoscono alla propria base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi, processi infiammatori. Le modifiche da invecchiamento si traducono in aumento della massa ventricolare, aumento delle dimensioni atriali, deposizione di collagene miocardico e deposizione di calcio a livello valvolare e coronarico, con aumento di rigidità della parete arteriosa. Le conseguenze di queste alterazioni sono l'ipertensione sistolica isolata, la sclerosi valvolare aortica calcifica con stenosi, l'amiloidosi cardiaca senile, insieme con la coronaropatia calcifica multivasale. Ecco pertanto l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita di tessuto contrattile necrotica, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti. Ed ecco quindi l'incremento della fibrillazione atriale, legata a fenomeni degenerativi del tessuto atriale. Queste sono situazioni che interessano una fetta molto importante (fino al 15%) della popolazione degli ultraottantenni.

Il trattamento con statine, modificando la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli infarti con meccanismo trombotico (STEMI) ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico (NSTEMI) più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione. Insieme e a causa dell'invecchiamento della popolazione, sono inoltre venute a maturazione in misura epidemiologicamente rilevante, le cosiddette "*cardiopatie strutturali*", in particolare le malattie degenerative delle valvole cardiache, per le quali si sta sviluppando una nuova consapevolezza, dovuta anche alle soluzioni interventistiche maturate nelle ultime due decadi.

E come nelle decadi precedenti, problemi nuovi e soluzioni nuove: parallelamente al mutare della epidemiologia, venivano infatti a maturazione le tecniche di sostituzione/riparazione valvolare transcateretere: nel 2002 veniva realizzata la prima sostituzione valvolare aortica transcateretere (TAVI)²⁷ e nel 2011 la Mitral Clip²⁸ e sono in corso di perfezionamento le tecniche di sostituzione transcateretere della mitrale e della tricuspide.

Il trattamento di malattie ad enorme impatto sulla popolazione quali le MCV, come sopra riportato, si è dovuto necessariamente servire di un approccio "probabilistico", come espresso dalle tradizionali carte del rischio. Su di esse si basano a tutt'oggi le indicazioni delle linee guida relativamente al trattamento dei fattori di rischio modificabili, sia in termini di variazioni di stile di vita che di prescrizione di farmaci. Relativamente a quest'ultima, mentre sono abbastanza chiari i benefici nelle persone classificate ad alto rischio o in prevenzione secondaria, nella gran parte della popolazione classificabile a rischio intermedio o basso rimangono molte incertezze sulle indicazioni all'uso di farmaci. Al fine di avvicinarsi per quanto possibile alla pratica di una Medicina di Precisione, si rende necessario affinare le metodiche di valutazione del rischio individuale. Negli ultimi 15 anni si sono riposte molte speranze sugli studi di Genetica, che hanno portato alla elaborazione di "*score*" poligenici fortemente predittivi di rischio di ammalare di malattie cardiovascolari. Grazie all'utilizzo di grandi dataset genomici, raccolti in studi longitudinali con follow-up di più di 10 anni, è stato possibile validare la capacità predittiva degli score poligenici. Un esempio di un grande dataset genomico è la UK Biobank²⁹: lo studio, promosso dal governo inglese ed effettuato in Gran Bretagna, che comprende più di 500.000 partecipanti genotipizzati e con la loro storia clinica a disposizione tramite gli *electronic health records*, ha permesso di accelerare la ricerca nella Medicina di Precisione. Gli score poligenici

sono basati sul contributo di centinaia di migliaia o addirittura milioni di variazioni genetiche comuni, ognuna con un piccolo effetto nell'aumento del rischio, ma che quando sono considerate nella loro totalità, riescono ad identificare persone con rischio superiore al 300% rispetto al resto della popolazione³⁰. Le variazioni genetiche presenti negli score vengono identificate grazie all'uso di sofisticati algoritmi di *machine learning* e l'analisi di studi caso controllo chiamati *Genome wide association study (GWAS)*³¹. Negli ultimi tre anni la ricerca nel campo della genetica dell'infarto miocardico ha fatto dei progressi importantissimi, riuscendo a raggiungere valore clinico nell'identificare persone sane a rischio. Il valore è dato dalla possibilità di identificare persone con rischio equivalente ai portatori di ipercolesterolemia familiare³⁰, ma che, a differenza di questi, non hanno livelli di LDL elevati o altri fattori di rischio, risultando quindi invisibili ai modelli di rischio tradizionali. Inoltre lo score poligenico ha dimostrato di poter modulare il rischio di infarto conferito dal colesterolo LDL. Uno studio recentissimo pubblicato su *Circulation* ha evidenziato come persone con livelli di LDL intermedi (e.g. tra 130 e 160 mg/dL), ma con score elevato, abbiano lo stesso rischio di chi ha ipercolesterolemia³². Lo score poligenico può essere utilizzato come strumento aggiuntivo a quelli in uso nella pratica clinica, come supporto per aiutare nel prendere decisioni terapeutiche in persone a rischio intermedio, spesso difficili da effettuare con gli strumenti a disposizione³³. Inoltre, è stato dimostrato che le statine e gli inibitori del PCSK9, sono risultati più efficaci nelle persone con alto score poligenico, apportando benefici più elevati^{34, 35}.

In conclusione, si può affermare che la Cardiologia è stata la branca più "fortunata" in termini di successi conseguiti in cinquanta anni. Ricerca e applicazione clinica sono andati di pari passo e i risultati hanno inciso positivamente e visibilmente sullo stato di salute dei singoli e della comunità.

BIBLIOGRAFIA

1. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971; 128: 201-14.
2. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. Second edition. Monograph Series, No. 56. Geneva, 1982.
3. Dawber TR. *The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
4. American Heart Association. *Coronary risk handbook estimating the risk of coronary heart disease in daily practice*. Dallas: American Heart Association, 1973.
5. Keys A. *Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge Mass and London, England: Harvard University Press, 1980.
6. Keys A, Keys M. *How to eat well and stay well. The Mediterranean way*. Garden City, New York: Doubleday & Co., 1975.
7. World Health Organization European Collaborative Group. *European Collaborative Trial of Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease: final report on the 6 year results*. *Lancet* 1986; 327: 869-72.
8. Laatikainen T, Nissinen A, Kastarinen M, Jula A, Tuomilehto J. Blood pressure, sodium intake, and hypertension control. Lessons from the North Karelia project. *Global Heart* 2016; 11: 191-9.
9. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 79-85.
10. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, et al. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2: 1098-106.
11. Hoorntje SJ, Donker AJ. Clinical use of captopril. *Hypertension* 1981; 3: 507-8.
12. Li JJ. *Triumph of the Heart: The Story of Statins*. Oxford University Press, 2009.
13. Grüntzig AR, Myler RK, Hanna ES, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977; 55-56(III): 84.

14. Rovelli F, De Vita C, Feruglio G, Lotto A, Selvini A, Tognoni G. GISSI Trial: Early Results and Late Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10, Suppl B: 33B-39B.
15. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
16. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-87.
17. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project population. *Lancet* 2000; 355: 688-700.
18. Gouda HN, Critchley J, Powles J, Capewell S. Why choice of metric matters in public health analyses: a case study of the attribution of credit for the decline in coronary heart disease mortality in the US and other 18 populations. *BMC Public Health* 2012; 12: 88.
19. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009, 99: 1-9.
20. Giampaoli S, Vanuzzo D, Ferrario M, et al. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. I Edizione. *Italian Heart Journal* 2003; 4 (Suppl 4): S1-S121.
21. Giampaoli S, Vanuzzo D, Panico S, et al. Atlante Italiano delle Malattie cardiovascolari. II edizione. *Italian Heart Journal* 2004; 5 (Suppl 3): 1S-101S.
22. Giampaoli S, Vanuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014; 15: 7-31.
23. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, et al. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2: 1098-106.
24. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Italian Heart Journal* 2004; 5: 177-85.
25. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: confronto fra carta e punteggio del Progetto CUORE. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2006; 7: 359-64.
26. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, et al. Il Progetto CUORE-Analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2010; 11: 20-4.
27. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
28. Jilaihawi H, Hussaini A, KarJ S. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair. *Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 633-37.
29. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018; 562: 203-9.
30. Khera AV, Chaffin M, Aragam, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 2018; 50: 1219-24.
31. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021; 591: 211-9.
32. Bolli A, Di Domenico P, Pastorino R, Busby GB, Bottà G. Risk of Coronary Artery Disease Conferred by Low-Density Lipoprotein Cholesterol Depends on Polygenic Background. *Circulation* 2021; 143: 1452-4.
33. Aragam KG, Dobbyn A, Judy R, et al. Limitations of contemporary guidelines for managing patients at high genetic risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2769-80.
34. Damask A, Steg PG, Schwartz, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2020; 141: 624-36.
35. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the

primary prevention setting. Circulation 2017;
135: 2091-101.

Prof. Alessandro Boccanelli, Presidente della
Società Italiana di Cardiologia Geriatrica
(SICGe)

Per la corrispondenza:
boccanelli.alessandro@gmail.com

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) **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>

