



**Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica delle Marche**

LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

LETTERA DEL PRESIDE

Negli ultimi decenni molte cose sono cambiate in medicina; la crescita delle conoscenze è stata esponenziale, lo sviluppo delle tecnologie è stato inimmaginabile. Trenta anni fa, ad esempio, erano in pochissimi a praticare l'ecografia, gli interventi endoscopici di chirurgia interventistica non esistevano affatto, né avevamo la TAC multistrato, né la RMN funzionale, né la PET.

Tante nuove conoscenze, tanta disponibilità di mezzi diagnostici, se hanno portato un grande giovamento all'umanità, senza dubbio viviamo di più e viviamo meglio, presentano, come ogni progresso, alcuni rischi.

Prima di tutto il disgregarsi della relazione medico-paziente e della visione olistica della persona malata; la perdita del proprio medico quale unica persona di riferimento nel momento del bisogno; il rischio che l'aumento di sempre più perfezionate tecnologie porti a considerare obsolete le fasi della medicina tradizionale, ossia il colloquio e la visita.

Per tutti questi motivi grande attenzione deve essere riservata al nuovo Codice di Deontologia Medica, che sostituisce il precedente del 2006 e che Adriano Tagliabracci oggi presenta nell'editoriale di apertura di questo fascicolo.

Nel nuovo Codice infatti viene riaffermato il ruolo centrale della comunicazione nel rapporto tra medico e paziente, paziente per il quale vengono cancellate le precedenti definizioni di utente, cliente, cittadino in favore di quella di *persona assistita*, che sottolinea la sua responsabilità ed autonomia.

Una comunicazione che prevede tre momenti essenziali, l'ascolto, che è diritto dell'assistito e insieme arte del medico, con attenuazione di ansie ed angosce nel primo ed acquisizione di dati che facilitano la diagnosi nel secondo; l'informazione, chiara, comprensibile, completa nella misura accettabile dell'assistito; la sua condivisione, che presuppone piena partecipazione alla scelta degli accertamenti necessari e delle procedure terapeutiche da adottare.

Tutto questo e molto altro viene affermato nel nuovo Codice che rappresenta quindi senza alcun dubbio una guida sicura e necessaria nella relazione Medico/Persona assistita.

Il Preside
Prof. Antonio Benedetti

LETTERA DEL PRESIDE 1

EDITORIALE 2

**Il Codice deontologico come guida all'esercizio
della professione medica**
di Adriano Tagliabracci

MEDICINA CLINICA 6

Manifestazioni extra-cutanee della psoriasi
di Annamaria Offidani

Sindrome di Sjogren oculare
di Piergiorgio Neri, Ilir Arapi, Vittorio Pirani, Marco Bartocci, Alessio Muzi, Federico Zicarelli, Francesca Lacchè, Emanuele Pisello (12)

LETTURE 18

Biologia e medicina: ieri, oggi, domani
di Giovanni Principato

**La Patologia generale, una disciplina nevralgica per
la medicina del futuro**
di Alfonso Catalano (23)

**Sanguis vita vitae. Dal salasso al trapianto di cellule
staminali e alla medicina molecolare (27)**
di Pietro Leoni

LA GRANDE GUERRA 37

4. Caduti dimenticati, mutilati e invalidi
di Alberto Pellegrino

APPUNTI DI SOCIOLOGIA NARRATIVA 44

Uno e 7
Per un'intelligenza pedagogica del sociale
di Marco Grilli

DALLE PROFESSIONI SANITARIE 46

**Expo, un'esperienza entusiasmante per cento
studenti**
di Maurizio Mercuri

Il Codice deontologico come guida all'esercizio della professione medica

Nei diversi eventi congressuali e di altro genere in tema di responsabilità professionale, ai quali partecipiamo, ci capita abbastanza spesso di ascoltare colleghi medici delle diverse discipline, che "snocciolano" le più aggiornate sentenze dei tribunali italiani in tema di colpa medica, mentre ben poca conoscenza manifestano su principi e disposizioni del codice di deontologia medica (CDM) in generale e, soprattutto, su quelle relative a tematiche etico-deontologiche che non trovano altrimenti indicazioni comportamentali. Mi riferisco al rapporto medico-assistito in tema di informazione e consenso in condizioni ordinarie e non, alle direttive anticipate ed in generale ai trattamenti di fine vita, alla gestione della documentazione medica ed ai doveri di informazione nei confronti delle diverse autorità ed a tante altre situazioni, di rilievo e potenzialmente produttrici di colpa professionale.

Il comportamento di questi colleghi ci appare inappropriato alla circostanza, se paragonato con quello dell'esperto di diritto che, consapevole dei limiti della propria conoscenza, non si addentra in complesse problematiche biomediche e contiene i riferimenti tecnici a livello di considerazioni generali.

Il fatto è anche paradossale, poichè nel timore di conseguenze giudiziarie si ritiene e si suggerisce di uniformare il proprio comportamento professionale ad un sapere diverso, nella fattispecie di natura giuridica, dimenticando che esso interviene nella nostra attività per cogliere, gestire e stigmatizzare soltanto gli aspetti negativi dell'assistenza medica. Così si finisce per mettere in secondo piano principi e valori etico-deontologici consolidati in millenni di professione ispirata ai principi dell'umanità, della solidarietà e della responsabilità professionale che dovrebbero costituire la vera guida all'esercizio dell'arte medica. Responsabilità intesa, si badi bene, non come valutazione da parte della magistratura di un evento di danno ritenuto, a torto od a ragione,

Letture tenuta nell'Aula Magna d'Ateneo il 1° ottobre 2014 per la Settimana introduttiva alla Facoltà.

ADRIANO TAGLIABRACCI
Medicina Legale
Università Politecnica delle Marche

causato da colpa medica, ma come attività svolta nell'interesse del paziente per la tutela della salute, guidata da conoscenze scientifiche aggiornate e da pratiche professionali ispirate a diligenza e perizia.

Le sentenze della magistratura in tema di responsabilità professionale assumono evidentemente rilievo ed è auspicabile che esse facciano parte del patrimonio di conoscenze dei medici. Esse tuttavia possono risultare pericolose se non vengono contestualizzate e, erroneamente, utilizzate come guida prevalente della propria attività, a causa dell'intrinseca ed inevitabile carica di "medicina difensiva" in esse racchiusa. Anche sul significato di questo termine ci è capitato di sentire dai colleghi un'interpretazione distorta, di attività positiva volta a difesa dell'operato medico. In realtà la "medicina difensiva" costituisce deriva della buona medicina, che indirizza il medico e gli altri professionisti della salute verso attività svolte non nell'interesse del paziente, ma nella tutela della propria persona.

Come fare, allora, per difendersi da richieste ingiustificate di risarcimento per danno ai pazienti, che negli ultimi decenni si sono fatte sempre più numerose?

A nostro parere il problema non può essere affrontato in ambito medico facendo ricorso a conoscenze di altre discipline, come quella giuridica, perché non è nella nostra natura e perché entreremmo in un circuito non virtuoso di attività che ben poco hanno a che vedere con la medicina e di cui non potremmo comunque avere piena padronanza.

E' nel sapere medico-scientifico aderente alla buona pratica professionale, alla conoscenza di linee-guida, raccomandazioni, protocolli, letteratura scientifica e quant'altro prodotto come guida "tecnica" per l'esercizio della migliore medicina, che si può dare una prima risposta, positiva, nella prevenzione di conflittualità assistenziali. Essa tuttavia potrebbe risultare non sufficiente, e non compresa dal paziente, se alla competenza il medico non aggiungesse partecipazione e solidarietà nei confronti dell'assistito per la creazione di un'alleanza diagnostico-terapeutica che trova indicazione in un prezioso insegnamento di condotta positiva che i medici devono tenere in massima considerazione: il codice deontologico.



Il CDM è stato aggiornato di recente, il 18 Maggio 2014. La versione precedente risaliva al 2006. Il nuovo CDM reitera i principi ed i valori contenuti nelle versioni precedenti, seppure in forma più sintetica e pressante (facendo più spesso ricorso all'indicativo presente) affiancando ai principi di libertà, indipendenza ed autonomia della professione anche quello della responsabilità, come elementi fondanti l'esercizio dell'attività medica (Art. 4)¹.

In questa breve rassegna delle modifiche intervenute nel CDM e con l'obiettivo di cogliere gli aspetti più significativi per l'esercizio della professione, citiamo soltanto alcune novità di rilievo.

Segnaliamo, innanzitutto, le modifiche apportate all'art. 13 CDM in tema di "Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione"², lad-

¹ Art. 4

Libertà e indipendenza della professione. Autonomia e responsabilità del medico

L'esercizio professionale del medico è fondato sui principi di libertà, indipendenza, autonomia e responsabilità.

Il medico ispira la propria attività professionale ai principi e alle regole della deontologia professionale senza sottostare a interessi, imposizioni o condizionamenti di qualsiasi natura.

² Art. 13

Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione

La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico.

La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza.

Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico.

L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti.

Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici.

Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali.

Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi

dove si ricorda che si tratta di "diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico" e che essa "impegna la sua autonomia e responsabilità". In tema di significato e valore da assegnare alle linee-guida, al cui rispetto il cosiddetto decreto Balduzzi (Legge 8 novembre 2012, n. 189) ha assegnato ruolo decisivo nell'esclusione della responsabilità penale in caso di colpa lieve, questo articolo del nuovo CDM le prende in considerazione con "raccomandazioni per l'uso", poiché ricorda dei principi cardine nella utilizzazione di questi preziosi ausili alla professione: che nel novero delle molteplici linee-guida che si trovano in circolazione si faccia riferimento a quelle serie, provenienti da fonti autorevoli e che abbiano seguito una procedura di accreditamento presso la comunità scientifica; che siano state redatte senza pressioni di alcun genere; che vengano impiegate come raccomandazioni, quindi in modo non tassativo ma modulabili a seconda del caso specifico. Queste raccomandazioni ci sembrano quanto mai opportune perché nella nostra attività medico-legale ci è capitato di vedere casi in cui un uso rigido ed acritico delle linee-guida ha prodotto danni, piuttosto che benefici, al paziente, né il medico è stato giustificato per il comportamento tenuto di stretta aderenza alle linee-guida.

Proseguendo nella descrizione degli aggiornamenti, nel nuovo CDM non si fa più uso dell'aforisma "accanimento diagnostico-terapeutico" per descrivere l'ostinazione nelle cure anche se da esse non si attendono benefici per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita. Ora si parla, all'articolo 16 CDM di "Procedure diagnostiche e inter-

motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti.

Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento.

Il medico non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo.

Il medico non adotta né diffonde pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente.

Il medico non deve adottare né diffondere terapie segrete.



venti terapeutici non proporzionati”³ che in buona sostanza richiamano identica situazione, ma che all’immaginario collettivo indubbiamente evocano comportamenti medici meno aggressivi. Trattasi per altro di modifiche del CDM non soltanto di facciata, perché allo stesso articolo è stato aggiunto che il controllo del dolore è da considerarsi atto da perseguire in ogni situazione clinica, essendo un trattamento da ritenersi appropriato e proporzionato, presa di posizione che chiarisce definitivamente la posizione dei medici in merito alle cure palliative. Inoltre, di notevole chiarezza per coloro che avessero avuto dubbi, appare anche l’affermazione che astenersi da trattamenti non proporzionati non pone in essere comportamenti finalizzati a provocare la morte, affermazione pleonastica poiché la non proporzionalità tra obiettivi e mezzi curativi è uno degli elementi che configurano l’acquinamento terapeutico. Segnaliamo, sempre a proposito di questo tema, la modifica intervenuta all’articolo 17 CDM, che ora non ha più il titolo di “Eutanasia”, ma di “Atti finalizzati a provocare la morte”⁴ seppure il testo sia stato lasciato sostanzialmente inalterato.

Le modifiche più consistenti del nuovo CDM riguardano, tuttavia, i rapporti con la persona assistita, come viene ora chiamato (CDM 2014) quello che nei precedenti codici di deontologia medica era definito dapprima utente (CDM 1989) poi paziente

³ Art. 16

Procedure diagnostiche e interventi terapeutici non proporzionati

Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita.

Il controllo efficace del dolore si configura, in ogni condizione clinica, come trattamento appropriato e proporzionato.

Il medico che si astiene da trattamenti non proporzionati non pone in essere in alcun caso un comportamento finalizzato a provocare la morte.

⁴ Art. 17

Atti finalizzati a provocare la morte

Il medico, anche su richiesta del paziente, non deve effettuare né favorire atti finalizzati a provocare la morte.

(CDM 1995), quindi cittadino (CDM 1998 e 2006). Non sono soltanto differenze semantiche ma variazioni che preconizzano un diverso rapporto medico/paziente, poiché nella “Relazione di cura”⁵, considerata all’articolo 20, la persona assistita assume autonomia e responsabilità al pari del medico, ed il diritto ad una informazione comprensibile e completa. Inoltre, per il nuovo CDM il tempo della comunicazione è da considerarsi “tempo di cura”, il che postula che la fase dell’informazione/consenso al paziente debba essere considerata un segmento necessario e di pari dignità rispetto alla successiva prestazione tecnica, diagnostico-terapeutica e riabilitativa, che viene erogata dal professionista e dalla struttura.

Di non minore importanza dal punto di vista deontologico, e per le conseguenze sul piano medicolegale, è il richiamo operato dall’articolo 23 CDM⁶ che il medico deve indicare al paziente (non persona assistita, forse per mero errore materiale) altre competenze in grado di provvedere con maggiore efficacia al caso in esame, richiamo indirizzato ai colleghi che si ostinano in atti diagnostico-terapeutici per i quali non abbiano la necessaria preparazione o l’indispensabile supporto logistico, strutturale o tecnologico.

Di rilievo appaiono le modifiche operate in tema di informazione e consenso. L’articolo 35 CDM considera non più soltanto l’acquisizione del consenso, come si esprimeva il precedente codice, ma anche

⁵ Art. 20

Relazione di cura

La relazione tra medico e paziente è costituita sulla libertà di scelta e sull’individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità.

Il medico nella relazione persegue l’alleanza di cura fondata sulla reciproca fiducia e sul mutuo rispetto dei valori e dei diritti e su un’informazione comprensibile e completa, considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura.

⁶ Art. 23

Continuità delle cure

...

Il medico che si trovi di fronte a situazioni cliniche alle quali non sia in grado di provvedere efficacemente, indica al paziente le specifiche competenze necessarie al caso in esame.

l'acquisizione del dissenso⁷.

Questa nuova formulazione dell'articolo 35 può essere interpretata secondo diverse ottiche. Innanzitutto, la previsione di un dissenso al percorso diagnostico-terapeutico proposto dal medico conferisce maggior rilievo al processo di informazione/consenso-dissenso vincolando il paziente ad una concreta assunzione di responsabilità ed il medico ad una informazione più completa e ad una maggiore attenzione alle istanze di chiarimento ed alle incertezze che manifesta la persona assistita. Verso un maggiore rilievo conferito al processo di informazione/consenso-dissenso va anche la previsione dell'articolo 26 CDM "Documentazione sanitaria"⁸ laddove

⁷ Art. 35

Consenso e dissenso informato

L'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica ed esclusiva competenza del medico, non delegabile.

Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato.

Il medico acquisisce, in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull'integrità psico-fisica.

Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano.

⁸ Art. 26

Cartella clinica

Il medico redige la cartella clinica, quale documento essenziale dell'evento ricovero, con completezza, chiarezza e diligenza e ne tutela la riservatezza; le eventuali correzioni vanno motivate e sottoscritte.

Il medico riporta nella cartella clinica i dati anamnestici e quelli obiettivi relativi alla condizione clinica e alle attività diagnostico-terapeutiche a tal fine praticate; registra il decorso clinico assistenziale nel suo contestuale manifestarsi o nell'eventuale pianificazione anticipata delle cure nel caso di paziente con malattia progressiva, garantendo la tracciabilità della sua redazione.

esige una dettagliata annotazione in cartella clinica di modi e tempi dell'informazione e dei termini del consenso-dissenso della persona assistita o del legale rappresentante. Una ulteriore chiave di lettura può essere quella di una maggiore tutela per il medico, che nella frequente difficile ricostruzione, a posteriori, della validità del consenso prestato dal paziente è accusato di non averlo adeguatamente informato. Di converso, la mancanza di consenso/dissenso nella documentazione clinica in caso di contenzioso può essere interpretata a favore del paziente, che affermi di non essere stato informato. Un altro aspetto di rilievo per il medico può essere quello di avere una sorta di "liberatoria" nel caso in cui il paziente rifiuti il progetto diagnostico-terapeutico.

Le interpretazioni che possono essere date sono diverse, ma a noi piace quella che questa nuova lettura migliori il rapporto medico/assistito sotto l'aspetto della lealtà, della franchezza e della consapevolezza.

Sempre in tema di informazione e consenso-dissenso assumono poi rilievo e, in assenza di disposizioni legislative in materia, costituiscono fondamentale guida all'operato medico le previsioni del CDM sulle "Dichiarazioni anticipate di trattamento", articolo 38, i trattamenti *in limine vitae* previste dall'articolo dall'articolo 39 e tanti altri articoli di questa inestimabile guida alla migliore medicina che è il codice di deontologia medica, che dovrebbe costituire il vademecum di chiunque voglia esercitare una corretta professione medica.

Il medico registra nella cartella clinica i modi e i tempi dell'informazione e i termini del consenso o dissenso della persona assistita o del suo rappresentante legale anche relativamente al trattamento dei dati sensibili, in particolare in casi di arruolamento in protocolli di ricerca.



Manifestazioni extra-cutanee della psoriasi

La psoriasi, dal greco "psorà" (squama), è una patologia che fino a circa un decennio fa era considerata la "malattia dei sani" ad interessamento esclusivamente cutaneo.

È proprio in questi ultimi anni che la ricerca scientifica, focalizzando l'attenzione sul processo fisio-patogenetico che sottende la psoriasi, ha fatto sì che le lesioni cutanee eritemato-desquamative patognomoniche della psoriasi siano in realtà solo la punta di un iceberg il cui sommerso è in gran parte ancora sconosciuto.

Quindi, ad oggi, la psoriasi viene definita come una patologia infiammatoria a decorso cronicorecidivante e ad interessamento multisistemico.

Il leitmotiv che unisce la psoriasi alle manifestazioni extracutanee è rappresentato da un basso e persistente processo infiammatorio, sostenuto, in particolare, dai linfociti T helper 1 (Th1), dai linfociti T helper 17 (Th17) e dagli aumentati livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, tra cui il TNF- α rappresenta l'indiscusso protagonista.

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come la psoriasi possa determinare un coinvolgimento potenziale di qualsiasi parte del corpo (Fig. 1) attraverso un danno immuno-mediato o attraverso un meccanismo infiammatorio diretto.

Risultano dunque numerosi sono gli organi che possono essere coinvolti: cuore, rene, intestino, occhio, cavità orale e... anche la psiche!

Di conseguenza, la figura del dermatologo, che rappresenta lo specialista che per primo si interfaccia con il paziente psoriasico, è mutata nel

tempo assumendo, ad oggi, un ruolo sentinella nell'identificare le comorbidità psoriasi-correlate ed attivando, pertanto, una rete multidisciplinare con lo scopo di studiare il suddetto paziente a 360° secondo una visione olistica della patologia.

Psoriasi e Artropatia

L'artrite psoriasica appartiene al gruppo delle spondiloartriti sieronegative (definite "negative" in quanto caratterizzate dall'assenza del fattore reumatoide) e si manifesta come un'artropatia infiammatoria cronica. Più precisamente può essere definita come una "osteo-artro-entesopatia infiammatoria" associata alla psoriasi (o con una predisposizione per essa), che può coinvolgere sia il compartimento osteoarticolare assiale che quello periferico.

L'infiammazione sinoviale, che caratterizza questa artrite, è sostenuta dalla presenza delle stesse citochine che caratterizzano le lesioni cutanee, con un pattern predominante del tipo Th1.

L'interessamento articolare nei pazienti affetti da psoriasi è compreso tra il 6-39% dei casi. I casi di artropatia psoriasica sono probabilmente sottostimati, poiché i primi sintomi sono spesso sfumati e nelle fasi precoci non si riscontrano nella maggior parte dei casi anomalie radiologiche. Si stima che ci sia una mancata diagnosi nel 29% dei casi di artrite psoriasica.

Non esiste alcuna correlazione tra la presenza dell'artrite e la gravità delle manifestazioni cutanee.

Tuttavia si può affermare che i pazienti affetti da una psoriasi più grave presentano un rischio più elevato di sviluppare artrite rispetto ai pazienti affetti da psoriasi lieve.

La presenza di

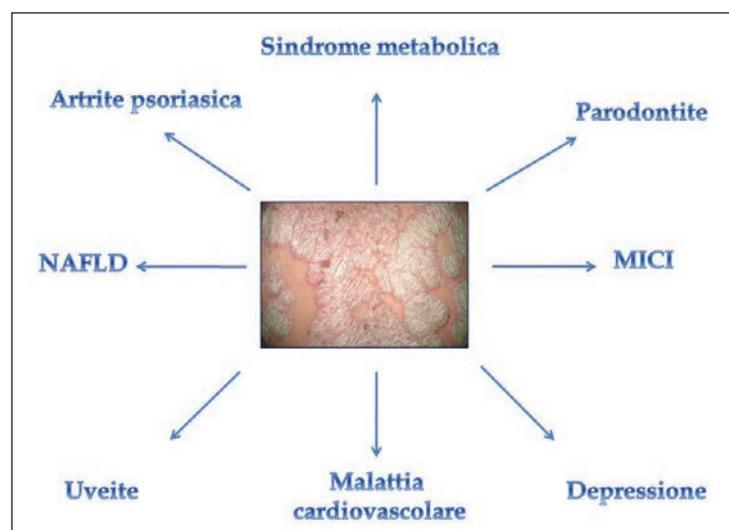


Fig. 1 - Comorbidità psoriasi correlate.

artrite psoriasica sembra più frequente laddove vi è un coinvolgimento del cuoio capelluto, della piega interglutea e delle unghie da parte della psoriasi cutanea.

Le sedi colpite possono essere il compartimento scheletrico assiale (spondilite e sacroileite), le articolazioni periferiche, e le entesi (sedi di inserzione di tendini legamenti e capsule).

Molto spesso queste manifestazioni coesistono nello stesso paziente, anche se in genere una appare predominante sulle altre.

Il sintomo cardine lamentato dal paziente è un dolore articolare ad insorgenza prevalentemente mattutina e questa caratteristica differenzia l'artrite psoriasica dall'artrosi, in cui invece il dolore viene scatenato dal carico.

L'estensione della psoriasi artropatica è variabile, e, a seconda delle sedi coinvolte, si riconoscono 5 varianti cliniche:

- Oligoartrite asimmetrica: colpisce il 30% dei pazienti affetti da artrite psoriasica e coinvolge prevalentemente le articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee di mani e piedi, le ginocchia e le caviglie.
- Forma classica: nel 15% dei casi di artrite psoriasica sono interessate esclusivamente le articolazioni interfalangee distali, che sono caratterizzate dalla tendenza all'anchilosi ed alla fibrosi.
- Poliartrite simmetrica simil-reumatoide: caratterizza l'esordio dell'artrite psoriasica nel 40% dei pazienti.
- Spondilite: colpisce il 5% dei pazienti. Si tratta di una sacroileite asimmetrica, ma può manifestarsi anche con coinvolgimento della colonna cervicale con tendenza alla sublussazione atlanto-assiale, ossificazioni paravertebrali, con frequente riscontro della colonna toraco-lombare.
- Forma mutilante: è caratterizzata da una acrolistesi delle falangi distali, che nella forma più grave determina l'aspetto del "dito a cannocchiale". Si riscontra nel 5% dei pazienti affetti da artrite psoriasica.

L'entesite è quasi sempre presente in corso di artrite psoriasica ed è presente sia a livello interfa-

langeo, che assiale, che articolare. I siti più comunemente colpiti sono i siti di inserzione della fascia plantare, i tendini di Achille e le inserzioni dei legamenti delle costole, oltre che la colonna vertebrale.

L'entesopatia infiammatoria evolve in 3 fasi: una fase infiammatoria che si traduce radiologicamente in erosioni ossee, una fase di fibrosi cicatriziale e in ultimo una fase di ossificazione che si traduce radiologicamente in entesofiti o apposizioni ossee.

Psoriasi e Sindrome Metabolica

La sindrome metabolica, dal punto di vista epidemiologico, è considerata la più frequente comorbidità associata alla psoriasi, dopo l'artrite psoriasica.

La prevalenza globale della sindrome metabolica nella popolazione europea varia tra il 15% ed il 35% ed aumenta in modo lineare con l'età, in particolare dopo i 60 anni. Nella popolazione psoriasica tale prevalenza, seppur variabile, oscilla tra il 26,84% ed il 44,2%, correlandosi positivamente con la severità e la durata della patologia cutanea.

La sindrome metabolica si configura come un ampio gruppo di fattori di rischio che aumentano notevolmente la probabilità di ogni singolo individuo di sviluppare patologie cardiovascolari su base aterosclerotica, diabete mellito tipo 2 e patologie renali croniche.

I fattori di rischio che sottendono a tale sindrome sono rappresentati dall'obesità addominale, dalla dislipidemia pro-aterogena, dall'ipertensione, da aumentati livelli plasmatici di glucosio, da uno stato pro-trombotico e da un quadro infiammatorio cronico di base.

Un paziente viene considerato affetto da sindrome metabolica in presenza di 3 o più dei seguenti aspetti:

- obesità addominale, definita come una circonferenza vita maggiore di 102 cm nell'uomo e maggiore di 88 cm nella donna;
- elevati livelli plasmatici di trigliceridi, superiori a 150 mg/dl;
- ridotti livelli plasmatici di HDL colesterolo, inferiori a 40 mg/dl nell'uomo ed inferiori a 50 mg/dl nella donna;
- ipertensione arteriosa con una pressione sistolica superiore a 130 mmHg o una pressione diastolica

superiore a 85 mmHg;

- livelli glicemici plasmatici superiori a 100-125 mmHg.

La patogenesi della sindrome metabolica, così come quella della NAFLD (steatopatia non alcolica), si incentra sull'impatto fisiopatologico di alcuni fattori di rischio ed, in particolare, sul ruolo esercitato dall'obesità addominale, dall'insulino-resistenza e dalla conseguente iperinsulinemia.

Una forte associazione è stata evidenziata tra psoriasi ed obesità: il rischio di obesità aumenta linearmente con la severità della psoriasi, con una prevalenza pari al 14-17% nella psoriasi lieve e del 20-42% nella psoriasi moderato-severa.

L'obesità è la maggiore causa di insulino-resistenza ed il processo infiammatorio cronico e di basso grado, che ne è alla base, è sostenuto ed amplificato dal tessuto adiposo, non più solo un deposito di energia, bensì un vero e proprio organo endocrino, in grado di secernere numerose citochine e molecole peptidiche bioattive, le adipocitochine, le quali si pensa possano fungere da collegamento tra psoriasi, obesità, insulino-resistenza ed altre comorbidità a carattere infiammatorio.

L'obesità è responsabile dell'abnorme formazione di depositi adiposi con conseguente presenza di adipociti ipertrofici ed iperplastici; tali adipociti di aumentate dimensioni mostrano un'accresciuta richiesta di ossigeno rispetto a quella che è la reale fornitura dello stesso, con conseguente ipossia cellulare, attivazione degli stress pathways e rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie.

Tali citochine agiscono promuovendo la chemiotassi dei macrofagi nel tessuto adiposo, dove si organizzano a formare una corona attorno agli adipociti necrotici e secernono, a loro volta, citochine pro-infiammatorie amplificando quindi il processo flogistico.

Gli indiscussi protagonisti di questo processo infiammatorio sono il TNF- α e l'IL-6. Il TNF- α , citochina pro-infiammatoria centrale nella psoriasi, induce la secrezione di IL-6, che, a sua volta, agisce stimolando la sintesi epatica di proteina C reattiva (PCR).

È stato dimostrato, inoltre, che il TNF- α provoca la riduzione dell'autofosforilazione dei residui tirosinici intracellulari del recettore dell'insulina e la fosforilazione dell'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1), con successivo sviluppo di insulino-resistenza ed iperinsulinemia.

L'insulino-resistenza gioca un ruolo centrale anche nella non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), un'entità clinico-patologica che comprende un ampio spettro di epatopatie, dalla semplice steatosi epatica ("fatty liver"), ad un quadro clinico-istologico di steatoepatite (NASH), fibrosi epatocellulare ed aumentato rischio di epatocarcinoma. Recenti studi hanno evidenziato come la NAFLD possa essere considerata, a tutti gli effetti, la manifestazione epatica della sindrome metabolica. La NAFLD costituisce la causa più frequente di patologia epatica nei paesi occidentali ed in Italia colpisce circa il 20% della popolazione generale. Dati epidemiologici

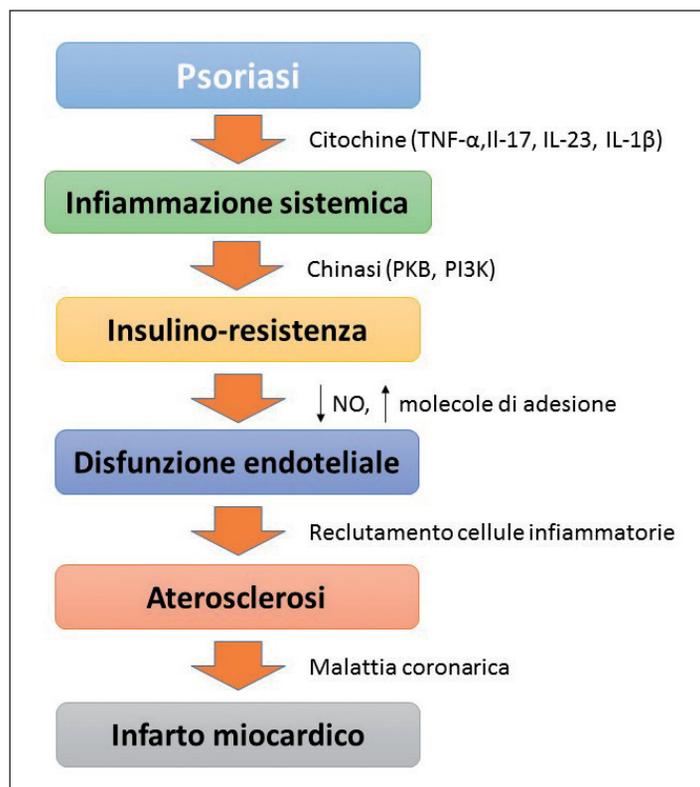


Fig. 2 - Psoriasi e rischio cardiovascolare.

ci hanno evidenziato come, in Italia, tale percentuale oscilla tra il 46,2% e il 59,2% nella popolazione psoriasica.

Il modello più ampiamente accettato per spiegare lo sviluppo della NAFLD e la progressione da una steatosi ad una NASH è rappresentato dalla *"two-hit hypothesis"*.

Nella *"first hit"* il fattore chiave è costituito dall'insulino-resistenza, responsabile della steatosi epatica, legata ad un eccessivo accumulo intraepatico di lipidi, secondario ad un'imbalance tra il reale fabbisogno lipidico, la sua sintesi ed il suo consumo. Una volta che tale steatosi si è sviluppata, essa predispone il fegato ad essere maggiormente suscettibile nei confronti dello stress ossidativo, che costituisce la *"second-hit"* e che favorisce la progressione della NAFLD verso la steatoepatite.

Psoriasi e apparato cardiovascolare

Il persistente stato infiammatorio Th1-mediato, caratteristico della malattia psoriasica, risulta essere centrale anche nella eziopatogenesi dell'insulino-resistenza, dell'aterosclerosi e della rottura di placca aterosclerotica con conseguente episodio trombotico. L'infiammazione sistemica induce insulino-resistenza che, a livello delle cellule endoteliali, causa ridotto rilascio di fattori vasodilatatori, con conseguente rigidità vascolare e disfunzione endoteliale a cui si somma l'aumentata espressione di molecole di adesione intercellulare, ponendo le basi per la formazione di placche aterosclerotiche.

I pazienti affetti da psoriasi possiedono inoltre un'aumentata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione, diabete, obesità, dislipidemia e abitudine tabagica. Recenti studi hanno dimostrato come, nonostante la correzione o l'eliminazione di tali fattori, il paziente psoriasico presenta un aumentato rischio di infarto del miocardio, coronaropatia, malattia cerebrovascolare e ipertensione. Questo ci permette di affermare che la psoriasi rappresenta un fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari, equiparabile ai classici fattori di rischio.

Sia i pazienti con una psoriasi lieve-moderata sia quelli con una psoriasi severa possiedono un aumentato rischio di infarto miocardico e di stroke,

ma solo la malattia severa presenta un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare.

Psoriasi e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali si identificano con due forme cliniche principali, la malattia di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (CU).

La rettocolite ulcerosa coinvolge il colon e/o il retto, con lesioni continue interessanti la mucosa e la sottomucosa dell'intestino.

Il morbo di Crohn può colpire qualsiasi parte dell'intestino dalla bocca all'ano, più frequentemente l'ileo terminale, sotto forma di lesioni non continue che interessano l'intero spessore della parete intestinale.

Più del 40% dei pazienti affetti da MICI mostra manifestazioni extra-intestinali e, in base a studi condotti su larga scala, la prevalenza di tali manifestazioni appare essere più alta nel caso del morbo di Crohn rispetto alla rettocolite ulcerosa.

L'aumentata prevalenza della psoriasi nei soggetti affetti da MICI è stata documentata sin dalla fine degli anni '60 del secolo scorso e confermata successivamente negli anni '80 da Yates. In particolare, è stato notato come, tra i parenti di primo grado dei pazienti con MICI, vi fosse una maggiore prevalenza della psoriasi. Dati più recenti mostrano che tale prevalenza si aggira intorno al 7-11% e che sia di più frequente riscontro nei pazienti affetti da MC.

Nonostante apparentemente appaiano come entità cliniche estremamente differenti, in realtà la psoriasi e le MICI mostrano sia un profilo genetico sia un meccanismo patogenetico condivisi.

Per quanto riguarda il background genetico, diversi marker genetici sono stati identificati, quali i cromosomi 6p22, 16q, 1p31, e 5q33, che mappano geni coinvolti nella risposta immunitaria innata e acquisita. Inoltre, è stata evidenziata una significativa associazione tra MC ed il polimorfismo di un singolo nucleotide a livello della regione codificante dei geni dell'IL12B e dell'IL23R.

E' nota la presenza di comuni polimorfismi HLA e non-HLA dei geni che codificano per il TNF- α , citochina pro-infiammatoria che svolge un ruolo chiave sia nelle MICI sia nella psoriasi.

Per quanto concerne il meccanismo patogenetico, in entrambe le patologie, inizialmente risulta coinvolta l'immunità innata, sollecitata da uno stimolo ancora non completamente delucidato. In seguito, le citochine, rilasciate dalle cellule dell'immunità innata, attivano il sistema immunitario acquisito, in particolare le cellule dendritiche. La cascata citochinica, che consegue alla loro attivazione, influenza le cellule T, in particolare i linfociti Th1 e Th17.

Psoriasi e psiche

Le interconnessioni biologiche e patogenetiche tra aspetti neuropsichiatrici e cute prendono origine dalla comune derivazione embrionale ectodermica. Da questo deriva la possibilità che neurotrasmettitori e ormoni possano agire indistintamente sui tessuti nervoso e cutaneo. Infatti, la presenza e azione dei neurotrasmettitori e dei loro recettori a livello delle terminazioni nervose periferiche, delle cellule cutanee e degli immunociti, permette una continua comunicazione e reciproca influenza tra il sistema nervoso, la cute ed il sistema immunitario.

Non stupisce dunque come fenomeni ed eventi psicologici e neurologici siano in grado di ripercuotersi a livello immunologico e cutaneo.

Esempio di questo substrato biologico è rappresentato dalla stretto legame tra malattia psoriasica e stress psicologico. Con il termine "stress" si deve tener conto degli aspetti stimolanti o disturbanti, derivati dalla percezione di un evento e della reazione psicofisica, o patologica, che ne deriva. Lo stress infatti ha il potere di indurre modificazioni adattative nel complesso circuito neuroendocrino determinando in maniera diretta o indiretta anche modificazioni sulla risposta immunitaria. Nella persona sana, per stress di breve durata, si ottiene una risposta fisiologica adattativa caratterizzata da un aumento della risposta immunoprotettiva, non deve sorprendere come con l'attivazione di tali circuiti biologici possa determinare in soggetti predisposti esacerbazioni di malattie autoimmuni come la psoriasi. Lo stress, inoltre, influenza la patogenesi dell'esordio o delle recidive della malattia e si presenta anche come conseguenza di essa.

I dati di letteratura non permettono di identificare tratti specifici ed esclusivi di personalità del paziente psoriasico anche se recenti studi hanno dimostrato che

questi soggetti sembrano presentare caratteristiche di temperamento quali evitamento, impulsività, atteggiamenti ossessivo-compulsivi e passivo-aggressivi, isolamento sociale e tendenza alla somatizzazione dell'ansia. Altri tratti di personalità associati alla psoriasi sono risultati essere l'affettività negativa, ovvero la tendenza dell'emotività a esprimersi in stati d'animo quali ansia, depressione e ostilità, e inibizione sociale, ovvero la tendenza al trattenersi dal manifestare le emozioni negative.

Per quanto concerne il disturbo ansioso-depressivo si calcola che il 43% dei pazienti psoriasici soffre del disturbo ansioso e fino al 62% di quello depressivo, quest'ultimo presente soprattutto nei pazienti affetti anche da artrite psoriasica.

Numerosi studi in letteratura sottolineano anche come esista una profonda alterazione del sonno in questi pazienti.

In ultimo non è possibile trascurare l'effetto della malattia sulla qualità della vita: la patologia cronica infatti induce un forte coinvolgimento emotivo con il rischio di sviluppare ideazioni suicidarie superiore alla norma.

Psoriasi e occhio

Sebbene in letteratura il coinvolgimento oculare, sia riportato in pochi studi, si stima che esso sia presente nel 10% dei pazienti psoriasici, specie tra i pazienti con artropatia psoriasica. L'interessamento oculare è più frequente nel sesso maschile con una sintomatologia che si presenta spesso in concomitanza alle esacerbazioni cutanee. Tale sintomatologia sembra essere sfumata o in alcuni addirittura assente.

La patogenesi è caratterizzata dalla presenza di neutrofili attivati che inducono infiammazione subclinica con rottura della barriera emato-oftalmica, anche in assenza dei sintomi evidenti, con potenziale coinvolgimento di qualsiasi struttura dell'occhio.

Palpebra e congiuntiva sono le sedi maggiormente colpite, con un quadro di blefarite psoriasiforme e congiuntivite cronica specifica.

L'uveite anteriore è una possibile grave complicanza riscontrata nei pazienti psoriasici in una percentuale variabile dal 7 al 20%, con maggiore frequenza nella psoriasi artropatica.

Raro ma grave risulta essere il coinvolgimento della cornea con cheratite epiteliale puntata.

Psoriasi e ORL

Il coinvolgimento della conca del padiglione auricolare, che spesso si estende al condotto uditivo esterno, e a livello delle pieghe sopra e sotto auricolari, è un quadro molto frequente. Si calcola che il 18% degli psoriasici manifesti interessamento auricolare, specialmente nelle prime decadi di vita e negli individui di sesso femminile. Le lesioni sono quelle classiche della malattia psoriasica con placche eritematose e desquamanti ben demarcate.

Anche la Dermatite seborroica (DS), una dermatite con lesioni molto simili a quelle della psoriasi, viene spesso riscontrata nel paziente psoriasico. In questi casi la diagnosi differenziale è spesso ardua anche in considerazione del fatto che le due affezioni possono manifestarsi contemporaneamente nella Sebo-psoriasi ove la DS funge da fenomeno di Koebner per l'insorgenza di psoriasi.

Anche l'apparato nasale e faringe possono essere interessati con un quadro di rinosinusite cronica (CRS).

Il legame tra psoriasi guttata, variante psoriasica caratterizzata da lesioni "a goccia", e foci infettivi faringo-tonsillari è ormai ben noto. La proteina M dello streptococco B emolitico, di gruppo A, C e G fungendo da superantigene trigger, bypassa le vie immunologiche classiche e causa un'eccessiva stimolazione del sistema immunitario. Si origina dunque una cross-reattività tra la suddetta proteina e le cheratine dell'epidermide che gioca quindi un ruolo fondamentale nella patogenesi della psoriasi guttata. Questo quadro interessa solitamente la popolazione pediatrica e gli adulti entro i 30 anni. Recenti studi hanno evidenziato come sia presente un'incidenza dell'angina streptococcica 10 volte superiore nei pazienti psoriasici rispetto al controllo sano e come questa possa fungere da trigger anche nella popolazione adulta affetta da psoriasi volgare a placche.

Psoriasi e Cavità orale

Il coinvolgimento della mucosa orale non è di raro riscontro in pazienti affetti da psoriasi. Le sedi maggiormente interessate sono le labbra, la lingua, il

palato, le gengive e la mucosa buccale, ma le lesioni risultano spesso difficilmente identificabili a causa del veloce turn-over mucosale.

Quando identificabili, le lesioni della mucosa orale riflettono l'andamento delle lesioni cutanee e si manifestano come piccole papule biancastre, placche rosse o bianche a volte di aspetto brillante. Si ritiene che le lesioni orali si associno più frequentemente alle forme gravi di psoriasi, quali la forma pustolosa generalizzata.

La lingua a carta geografica, caratterizzata da un'area di rossore diffuso circondato da un bordo bianco ipercheratosico con atrofia delle papille filiformi, è l'unica tra le manifestazioni mucose da essere definita "psoriasiforme" e si riscontra nel 10% dei pazienti.

È stato inoltre recentemente descritto come esacerbazioni della psoriasi cutanea siano correlate ad alterazioni dell'epitelio buccale e del connettivo gengivale con un quadro di psoriasi gengivale e parodontite. Parodontite e psoriasi sembrano intimamente connesse, infatti condividono comorbilità e fattori scatenanti tra i quali possiamo annoverare come insulino-resistenza, sindrome metabolica, traumatismi, infezioni batteriche, una disregolazione del sistema immunologico e lo stato pro-infiammatorio. Si stima che la malattia psoriasica si associ ad un rischio aumentato di 4,3 volte di sviluppare parodontite rispetto ai gruppi controllo e tale rischio risulta maggiore di 6 volte nei soggetti psoriasici fumatori.

Conclusioni

L'evidenza che la psoriasi vada oltre la pelle ha fatto sì che essa debba essere considerata una condizione infiammatoria multiorgano e che assuma la denominazione di "malattia psoriasica".

Alla luce di tale concetto, la poliedricità della psoriasi impone, dal punto di vista della gestione diagnostico-terapeutica, di avere come target l'infiammazione cronica di fondo.

Concludendo, la visione multidimensionale della psoriasi comprende influenze psicologiche, sociali e finanziarie ed interessa non solo i pazienti affetti, ma anche le loro famiglie, il sistema sanitario ed, in senso lato, l'intera società.

PIERGIORGIO NERI, ILIR ARAPI, VITTORIO PIRANI, MARCO BARTOCCI, ALESSIO MUZI*, FEDERICO ZICARELLI*, FRANCESCA LACCHÈ*, EMANUELE PISELLO*

Clinica Oculistica
Università Politecnica delle Marche

Sindrome di Sjogren oculare

La sindrome dell'occhio secco, detta anche cherato-congiuntivite secca (KSC), è un disordine ad eziologia multifattoriale della superficie oculare e del film lacrimale. Quest'ultimo ha un ruolo fondamentale nel lubrificare e nutrire la cornea, nel contribuire al potere refrattivo dell'occhio e nello svolgere un'azione antibatterica. La sua alterazione, evento drammatico, può essere conseguente ad una scarsa produzione o ad un'eccessiva evaporazione.

Tra i pazienti che mostrano ridotta produzione lacrimale possono essere identificati due gruppi: quelli affetti da Sindrome di Sjogren (SS) e quelli non affetti da tale sindrome.

La SS è una malattia infiammatoria cronica su base autoimmunitaria caratterizzata da infiltrati linfocitari a livello delle ghiandole esocrine e delle membrane mucose.

Può essere distinta in primaria (pSS) o secondaria: mentre nella forma primaria il paziente manifesta solo questa malattia, nella secondaria (Tab. 1) è affetto anche da un'altra patologia autoimmune.

Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Sclerodermia
Connettivite mista
Cirrosi biliare primitiva
Vasculite
Epatite cronica attiva

Tab. 1 - Associazione tra sindrome di Sjogren ed altre patologie autoimmuni.

Epidemiologia

La SS è uno dei disordini del sistema immunitario con maggior prevalenza nella popolazione generale. I soggetti più colpiti sono donne caucasiche nella IV/V decade di vita, con un rapporto femmine/maschi che varia da 9:1 a 20:1.

Nei bambini, la pSS è decisamente rara: sono stati registrati solo 81 casi in letteratura dal 2000 al 2010, con una

* Studente Frequentatore iscritto al 6° anno di corso presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università Politecnica delle Marche, frequentante la Clinica Oculistica.

rapporto femmine/maschi di 5:1 ed un'età di insorgenza che oscilla tra i 4 e i 16 anni.

Eziologia e Patogenesi

Gli esatti meccanismi fisiopatologici della SS non sono ancora completamente noti, anche se risulta essere certa la natura multifattoriale della patologia, alla quale concorrono sia fattori genetici che ambientali.

Le *cellule fagocitiche* dei pazienti affetti da SS presentano più frequentemente, rispetto alla popolazione generale, l'aplotipo HLA DRB1 del sistema maggiore d'istocompatibilità di classe II. Questo risulta essere iperespresso sulla membrana delle Cellule Presentanti l'Antigene (APC), contribuendo alla loro attivazione aberrante e quindi all'induzione della risposta immunitaria.

Le APC riconoscono antigeni derivati dall'apoptosi od implicati nel mimetismo molecolare (particolarmente coinvolti sono i Coxsackie virus), promuovendo in tal modo l'inizio della risposta infiammatoria verso il self.

Le APC attivate agiscono su due fronti nel promuovere la risposta immunitaria aberrante, attivando sia la linea linfocitaria T che B.

Per quanto riguarda la *linea linfocitaria T*, le cellule Th1 e Th17 sono direttamente indotte dalle APC esponenti epitopi apoptotici a produrre IL-17 sotto stimolo di IL-6 e TGF- β .

L'IL-17 promuove il rilascio di ulteriori citochine pro-infiammatorie e di metalloproteasi della matrice¹, con conseguente danno ai tessuti ghiandolari esocrini. A conferma del ruolo primario svolto dall'IL-17, è stato dimostrato come la semplice infusione di IL-17 nel tessuto ghiandolare esocrino murino induca infiammazione, ingente danno tissutale e produzione di anticorpi antinucleo².

L'esuberante ruolo dei linfociti Th17 sembra essere inoltre secondario anche ad una ridotta partecipazione dei linfociti T regolatori nella soppressione della risposta immunitaria aberrante³.

In relazione alla *linea linfocitaria B*, i linfociti B attivati dalle APC svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo della patologia: modelli murini NOD della SS privati della componente B linfocitaria, non sviluppano infatti disfunzione lacrimale e/o salivare⁴.

Uno dei meccanismi immunologici mediante i quali si esplica l'attivazione aberrante dei linfociti B consiste nel-



la produzione di autoanticorpi antinucleo anti-SSA(Ro) e anti-SSB(La), che assumono un ruolo diagnostico di rilievo nel distinguere la cheratocongiuntivite secca Sjogren-correlata dalla forma non Sjogren-correlata⁵.

Molecole stimolatorie implicate nell'attivazione B cellulare, quali CD40 e B7, vengono iperesprese nella cheratocongiuntivite secca Sjogren correlata, così come alcuni fattori attivanti i linfociti B, quali BAFF ed APRIL, sono maggiormente presenti nelle ghiandole esocrine dei pazienti affetti da SS. Entrambi questi meccanismi molecolari sono attualmente bersaglio di nuovi approcci terapeutici.

Clinica e diagnosi

La SS si manifesta principalmente con cheratocongiuntivite secca e xerostomia.

In merito all'interessamento oculare, i sintomi più comuni sono rappresentati da bruciore, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, offuscamento visivo transitorio e difficoltà nell'apertura delle palpebre al risveglio. Nei casi più gravi la patologia si manifesta con dolore ed importante annebbiamento visivo⁶.

Obiettivamente è possibile rilevare iperemia e cheratinizzazione a livello congiuntivale; a livello corneale si possono evidenziare erosioni epiteliali puntiformi nei quadranti inferiori della cornea o strutture filamentose composte da bande di muco rivestite da epitelio che si colorano bene con rosa bengala; possono inoltre essere evidenziate placche mucose di colorito bianco-grigiastro costituite da muco, cellule epiteliali e materiale

proteico e lipidico, nonché croste a livello palpebrale.

Nel film lacrimale infine, si possono identificare accumuli di mucina sotto forma di particelle mobili ed un menisco lacrimale notevolmente assottigliato.

Per quanto riguarda le complicanze, i pazienti possono andare incontro a frequenti infezioni oculari con associate lesioni corneali. Nelle situazioni più gravi si possono riscontrare neovascolarizzazioni corneali superficiali con possibile evoluzione in necrosi, collasso e perforazione.

E' necessario sottolineare come tale patologia determini notevoli limitazioni nello svolgere normali attività quotidiane come leggere, guardare la tv o lavorare al computer, come affermato nello studio di Milanovic et al.⁷

Per quanto concerne l'interessamento del cavo orale, la xerostomia comporta disfagia ed un aumentato rischio di infezioni.

Dal punto di vista sistemico, la SS può coinvolgere altri distretti corporei: la cute con secchezza cutanea associata ad erosioni, l'apparato respiratorio con tosse cronica associata a pneumopatie interstiziali, l'apparato locomotore con artralgie, mialgie e astenia; può essere inoltre associata all'insorgenza di vasculiti e al fenomeno di Raynaud, a lesioni dell'sistema nervoso centrale e periferico con neuropatie, atassie e vertigini, a coinvolgimento dell'apparato urinario con nefriti interstiziali e glomerulonefriti e del sistema linfatico con

1. Sintomi oculari, almeno uno dei seguenti:	Secchezza oculare tutti i giorni per un tempo > 3 mesi	Sensazione persistente di sabbia negli occhi	Uso di sostituti lacrimali per un numero > 3 volte al die
2. Sintomi orali, almeno uno dei seguenti:	Secchezza orale tutti i giorni per un tempo > 3 mesi	Ricorrente tumefazione delle ghiandole lacrimali	Uso di liquidi per facilitare la deglutizione di cibo
3. Segni oculari, almeno uno dei seguenti:	Test di Schirmer I positivo (< 5mm in 5 min.)	Punteggio Rosa Bengala (>4)	
4. Coinvolgimento della ghiandola salivare, almeno uno dei seguenti:	Flusso salivare non stimolato < 1.5ml in 15 min.	Scialografia parotidea anormale	Scintigrafia salivare anormale
5. Istopatologia: scialoadenite linfocitica focale con numero>1 per 4 mm ² di tessuto.			
6. Auto anticorpi: presenza nel siero di anticorpi anti-SSA(Ro) o anti-SSB(La), o entrambi			

Tab. 2 - Criteri diagnostici dell'American-European Consensus Group (AECG) del 2002 per la diagnosi di Sindrome di Sjogren. Almeno 4 dei 6 criteri devono essere soddisfatti, includendo il numero 5 e/o il numero 6.

linfomi non Hodgkin, che rappresentano una sua caratteristica complicità a lungo termine⁸.

La diagnosi di SS oculare risulta complessa a causa soprattutto di sintomi soggettivi ed estremamente vaghi che possono essere inoltre associati ad altre condizioni patologiche a patogenesi non autoimmune⁹.

In relazione alle difficoltà diagnostiche documentate, l'intervallo di tempo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi definitiva è approssimativamente compreso, in media, tra 6 e 10 anni¹⁰.

Nella pratica clinica, per la diagnosi si fa riferimento (Tab. 2) ai criteri diagnostici dell'AECG (American-European Consensus Group) del 2002. L'AECG associa criteri oggettivi e soggettivi, relazionandoli poi alla valutazione clinica, la quale risulta essere un passaggio imprescindibile per la corretta diagnosi.

Nel 2012, l'American College of Rheumatology (ACR) ha redatto una nuova classificazione (Tab. 3) basata esclusivamente su criteri oggettivi.

Entrambi i criteri diagnostici sono validati, mentre la valutazione della metodica diagnostica più efficace è ancora in corso d'opera¹¹.

Prendendo in considerazione in modo più dettagliato la procedura diagnostica della SS oculare, dobbiamo fare riferimento ad esami specialistici necessari alla valutazione della stabilità del film lacrimale, della produzione lacrimale e delle alterazioni patologiche della superficie oculare al fine di confermare la diagnosi di

secchezza oculare e di valutarne la gravità.

Il vantaggio di questi test risiede nella loro semplicità e nel loro basso costo, seppur abbiano dimostrato un'affidabilità direttamente proporzionale alla gravità della cheratocongiuntivite secca.

Fanno parte di questi esami specialistici:

1. *Tempo di break-up* del film lacrimale (BUT). È il tempo che intercorre tra un ammiccamento e la formazione di un'area secca nel film lacrimale pre-corneale. Tale test risulta avere un'alta sensibilità con un tempo inferiore a 5 secondi. L'area secca è visibile dopo colorazione con fluoresceina ed osservazione con luce blu cobalto alla lampada a fessura.

2. *Test di Schirmer*. Tale test permette di quantificare la secrezione lacrimale basale.

Si esegue posizionando nel fornice congiuntivale due strisce di una particolare carta da filtro millimetrata (Whatman n. 41), larga 5 mm e lunga 35 mm, lasciate poi in sede per 5 minuti. Allo scadere del tempo si misura la porzione di striscia imbibita: se questa è inferiore a 5 mm è presente secchezza oculare e sarà così necessario ricorrere all'utilizzo di lacrime artificiali.

L'esame può essere eseguito con o senza anestetico: Schirmer I, con anestetico misura la secrezione lacrimale di base, mentre senza anestetico misura la capacità secretiva della ghiandola lacrimale sotto lo stimolo irritativo della carta da filtro.

Schirmer II, senza anestetico e con stimolazione nasale, misura la secrezione massimale e riflessa di base¹².

3. *Colorazione della superficie oculare*. Può essere effettuata con fluoresceina o con rosa bengala. Il metodo più comune è quello che prevede l'utilizzo del rosa bengala, un colorante che presenta estrema affinità per le cellule epiteliali sofferenti e che permette quindi di rilevare cellule dell'epitelio congiuntivale e corneale danneggiate o con scarsa vitalità. All'osservazione con lampada a fessura emerge un quadro di cheratite filamentosa o punctata.

Sono inoltre presenti esami che raramente vengono svolti nella pratica clinica come ad esempio la valutazione della lattoferrina, una proteina secreta dalle ghiandole lacrimali, negativa nei pazienti con SS¹³.

Positività nel siero di Ab anti-SSA(Ro) e/o anti-SSB(La) o positività del fattore reumatoide (FR) e ANA \geq 1:320

Biopsia labiale della ghiandola salivare minore che evidenzi una scialoadenite linfocitaria focale con focus score \geq focus/4mm²

Cheraocongiuntivite secca con ocular staining score \geq 3

Tab. 3 - American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Almeno due dei tre criteri devono essere soddisfatti per la diagnosi.

Terapia e future prospettive di trattamento

L'approccio terapeutico della SS oculare mostra tutt'ora non poche problematiche, soprattutto per quanto riguarda le forme localizzate gravi e quelle con impegno sistemico.

Nella gestione delle forme ad interessamento oculare e di lieve entità, da tempo vengono utilizzate *lacrime artificiali* in grado di sopperire al deficit secretorio delle ghiandole lacrimali. Sono disponibili in commercio varie formulazioni con viscosità diverse, dove ad una maggiore viscosità corrisponde, da un lato, un sollievo più prolungato dalla secchezza oculare ma, dall'altro, una maggior probabilità di visione annebbiata e discomfort.

Due significativi svantaggi della terapia con lacrime artificiali sono la necessità di un utilizzo frequente, e comunque insoddisfacente, nelle forme moderate o gravi ed il danno alla superficie oculare che i conservanti contenuti al loro interno (benzalconio cloruro, perborato sodico e clorato sodico) possono determinare in caso di esposizione frequente¹⁴. Si consiglia quindi l'utilizzo di preparati conservative-free nel caso siano necessarie più di quattro somministrazioni giornaliere, riservando all'applicazione notturna unguenti lubrificanti oculari¹⁵.

Nel ridurre il processo infiammatorio che la secchezza oculare comporta anche a livello palpebrale e delle ghiandole di Meibomio, le quali divenendo disfunzionali determinano la riduzione della componente lipidica delle lacrime e ne accelerano quindi l'evaporazione, la somministrazione orale di *acidi grassi polinsaturi omega-3* ha mostrato in diversi studi randomizzati controllati sia un aumento effettivo della produzione lacrimale, sia una riduzione del discomfort del paziente^{16 17 18 19}. Nella gestione della meibomite che spesso si associa alla SS oculare, è raccomandato l'utilizzo di tetracicline o derivati come la minociclina in virtù del loro doppio effetto antibiotico ed antinfiammatorio²⁰.

La *stimolazione della secrezione lacrimale* tramite somministrazione orale di parasimpaticomimetici quali pilocarpina e cevimelina, nonostante abbia portato a significativi miglioramenti soggettivi ed oggettivi della patologia oculare, è correlata ad insorgenza di effetti collaterali (come aritmie cardiache, crampi addominali e sudorazione) che ne limitano drasticamente l'uso^{21 22}.

Un secretagogo dalle interessanti caratteristiche farmacodinamiche risulta essere il diquafasol collirio 1%, largamente utilizzato in Giappone. Questo agonista purinergico P2Y2 ha mostrato ottimi risultati²³ sia in termini di riduzione dei sintomi che di miglioramento dei parametri di outcome presi in considerazione (score di colorazione corneale e congiuntivale con fluoresceina, BUTT, spessore del menisco lacrimale), mantenendo un indice terapeutico nettamente più alto dei secretagoghi parasimpaticomimetici.

Un altro approccio volto a garantire un maggiore volume lacrimale si basa sull'occlusione parziale, temporanea o permanente, dei puntini lacrimali mediante punctal plugs. Questa terapia non impedisce la permanenza delle componenti flogistiche nel film lacrimale, quindi la sua efficacia potenziale non è pienamente raggiunta se non viene associata ad un farmaco che riduca tale componente infiammatoria presente nella lacrima.

Sebbene più volte si sia cercato di riproporre per la SS oculare di entità moderata-grave schemi terapeutici antinfiammatori o immunosoppressivi propri di altre malattie autoimmuni, molto spesso sono stati ottenuti risultati insoddisfacenti.

Sono state valutate e comparate sia *applicazioni topiche di glucocorticoidi* che di antinfiammatori non steroidei. Un trial controllato ha dimostrato la superiorità del fluorometolone rispetto al flurbiprofene sia nel ridurre i sintomi dell'occhio secco, sia nella riduzione degli score di colorazione con fluoresceina e con rosa bengala²⁴. I rischi associati a questa efficace terapia che spesso viene somministrata cronicamente si basano sull'aumento della pressione intraoculare e sull'insorgenza di cataratta, sebbene per steroidi come il fluorometolone e il loteprednolo il rischio sia minore rispetto ad altri farmaci della stessa categoria.

Una svolta decisiva nella gestione della SS oculare è stata l'impiego della *ciclosporina A topica*. Due trial clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della ciclosporina topica 0,05% e 0,1% nel migliorare significativamente tre parametri soggettivi (sensazione di visione offuscata, necessità di applicazione di lacrime artificiali e risposta globale al trattamento) e due parametri oggettivi (riduzione dello score di colorazione con fluoresceina e miglioramento dello Schirmer Test I) in maniera non dose dipendente. Un ulteriore vantaggio rispetto alle terapie

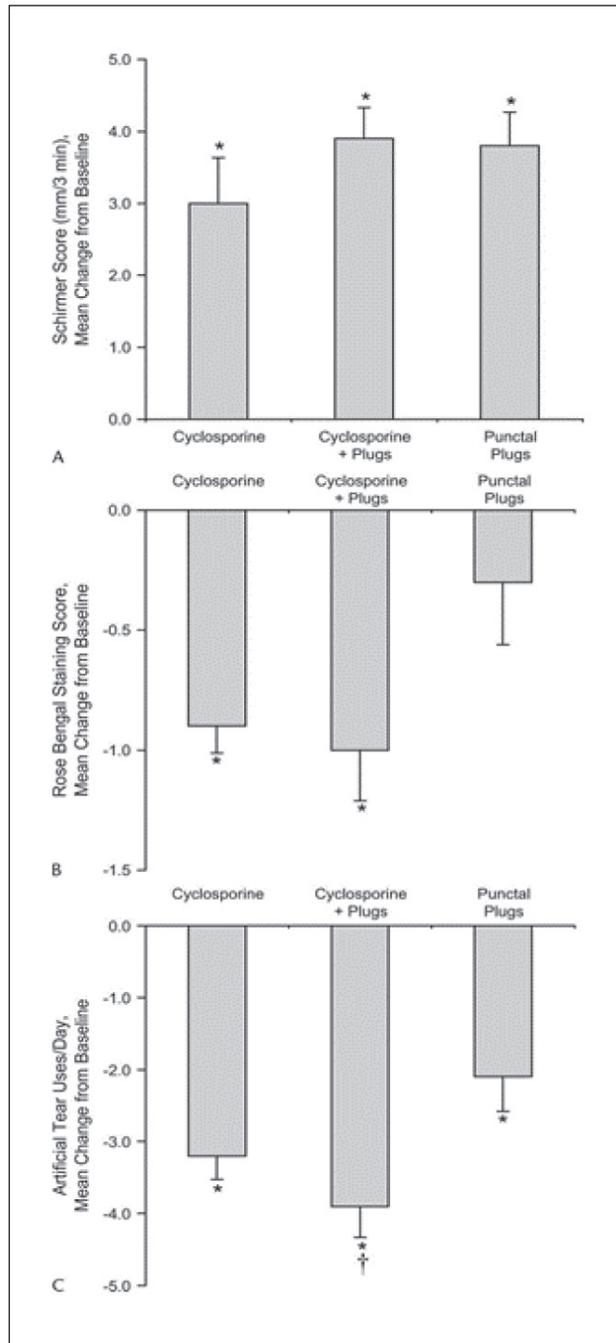


Fig. 1 - Risultati dopo 6 mesi di trattamento con ciclosporina topica (RESTASIS) due volte al giorno, punctal plugs (PARASOL), o entrambi insieme. A, volume lacrimale. B, colorazione con rosa bengala. C, necessità di utilizzo di lacrime artificiali. [Immagine e didascalia tratte da Calvin W. Roberts, MD, Patricia E. Carniglia, OD, and Brian G. Brazzo, MD. Comparison of topical Cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. Cornea 2007]

con steroidi è la assenza di effetti collaterali riportati dopo somministrazione di ciclosporina A, eccezion fatta per una sensazione temporanea di bruciore all'instillazione.

È tutt'ora in corso un trial clinico randomizzato per la valutazione della terapia d'associazione tra loteprednolo etabonato 5% e ciclosporina A 0,05% (ClinicalTrial.gov identifier NCT02028312).

Definito è invece l'effetto additivo dell'associazione tra ciclosporina A 0,05% e punctal plugs (Figura1), dove la riduzione del drenaggio lacrimale, che migliora in fase iniziale la patologia, viene poi supportata dall'effetto immunosoppressore della ciclosporina, la quale garantisce un ulteriore progressivo miglioramento dei parametri di outcome presi in considerazione (Schirmer Test I, score di colorazione con rosa bengala e necessità del paziente di utilizzare lacrime artificiali)²⁵.

Altri farmaci citostatici quali metotrexate²⁶, leflunomide²⁷, acido micofenolico²⁸ sono stati valutati mediante studi prospettici, ma senza che sia stato evidenziato un rapporto efficacia/effetti collaterali sufficiente a promuoverne l'impiego.

Tra i farmaci biologici, mentre l'infliximab²⁹ (anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF α) e l'etanercept³⁰ (recettore TNF α ricombinante solubile) non hanno mostrato risultati incoraggianti, il rituximab (anticorpo monoclonale anti CD-20) ha mostrato buoni risultati^{31 32} in alcuni trials, non solo per quanto riguarda la gestione della sindrome secca, ma nel controllo delle numerose e potenzialmente gravi manifestazioni extraghiandolari.

Nella gestione di una grave complicanza cronica della SS come il linfoma a cellule B che nel 4% dei casi segue la malattia, è stata riportata ancora una volta l'efficacia del rituximab³³, eventualmente in associazione alla polichemioterapia del protocollo R-CHOP nel caso di un linfoma ad alto grado. Ulteriori studi sono in atto per validare l'efficacia del rituximab nella gestione della SS oculare ed extraoculare, in particolare il trial randomizzato in doppio cieco inglese TRACTISS³⁴ è ancora in corso.

Altre complicanze extraghiandolari gravi come vasculiti, nefriti, interstiziopatie croniche polmonari, mieliti e neuropatie traggono giovamento dall'associazione di metilprednisolone e ciclofosfomide, meglio se associati a plasmaferesi nella fase acuta in cui ancora la ciclofosfamide

non ha mostrato il suo effetto^{35 36}, mentre sintomi meno gravi quali artralgie, mialgie e astenia possono essere controllate con metotrexate.

Bibliografia

- 1) De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher III JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol.* 2009
- 2) Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, Carcamo WC, Chiorini JA, Peck AB. Pathogenic effect of interleukin-17A in induction of Sjogren's syndrome-like disease using adenovirus-mediated gene transfer. *Arthritis Res Ther.* 2010
- 3) Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009
- 4) Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998
- 5) Chen KS, Jiang MC, Li CJ, Liu OK, Tsai CS. Discrimination between Sjogren's and non-Sjogren's sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens. *J Intern Med Res.* 2009
- 6) Zeev MS, Miller DD, Laskany R. 'Diagnosis of dry eye and emerging technologies' *Clin Ophthalmol* 2014
- 7) Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. 'Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life.' *Am J Ophthalmol.* 2007
- 8) Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. 'Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life.' *Am J Ophthalmol.* 2007
- 9) K Bayetto, RM Logan. 'Sjogren's syndrome: a review of etiology, pathogenesis, diagnosis and management' *Australian Dental Journal* 2010.
- 10) Talal N. 'What is Sjogren syndrome and why is it important?' *J Rheumatol* 2000.
- 11) SC Shilboski, CH Shilboski, and TE Daniels. 'American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis care and research.* 2012
- 12) Na Li, Xin-Guo Deng, and Mei-Feng He. 'Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye'. *Int J Ophthalmol.* 2012
- 13) Zeev MS, Miller DD, Laskany R. 'Diagnosis of dry eye and emerging technologies' *Clin Ophthalmol* 2014
- 14) Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther.* 2001
- 15) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005
- 16) Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008
- 17) Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology.* 2013
- 18) Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2013
- 19) Olenik A, Jimenez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernandez I. Fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging.* 2013
- 20) Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, Vargas JM, McCulley JP. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol.* 2006
- 21) Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol.* 2004
- 22) Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2003
- 23) Koh S1, Ikeda C, Takai Y, Watanabe H, Maeda N, Nishida K. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2013
- 24) Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol.* 2003
- 25) Roberts CW1, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2007
- 26) Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996
- 27) van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007
- 28) Willeke P, Schlüter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther.* 2007
- 29) Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004
- 30) Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004
- 31) Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007
- 32) Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005
- 33) Ramos-Casals M, Brito-Zero P, Munoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2008
- 34) Brown S1, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, Hulme C, Hall F, Busch R, Smith P, Dawson L, Bombardieri M, Wan-Fai N, Pease C, Price E, Sutcliffe N, Woods C, Ruddock S, Everett C, Reynolds C, Skinner E, Poveda-Gallego A, Rout J, Macleod I, Rauz S, Bowman S; TRACTISS trial team. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's Syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014
- 35) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005
- 36) Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren syndrome. In: Imboden J, Hellman D, Stone JH, eds. *Current Diagnosis and Treatment in Rheumatology.* New York, NY: McGraw-Hill; 2007

Biologia e medicina: ieri, oggi e domani

Il termine Biologia è molto antico, deriva dal greco βίος (vita) e λόγος (parola), letteralmente significa "parlare della vita" ed ha come obiettivo primario gli esseri viventi.

Nel corso della complessa millenaria evoluzione che ha portato a distinguere la nostra specie da tutte le altre, ha giocato un ruolo importante anche la curiosità dei nostri antenati che si manifestava come osservazione di quello che li circondava, l'ambiente, le piante e gli animali. Questa conoscenza era utile sia per la sopravvivenza dell'individuo che per i suoi figli in quanto con l'evoluzione del linguaggio si poteva trasmettere da un individuo ad un altro.

Forse la Storia è stata il primo embrione di conoscenza, semplicemente come narrazione di quanto avveniva o era avvenuto, senza fornire spiegazioni o interpretazioni.

Questa conoscenza si è lentamente trasformata in embrione di scienza quando si è cercato di trovare spiegazioni a quanto avveniva o era avvenuto, nell'ottica che quello che si conosceva poteva rivelarsi utile per il benessere e la sopravvivenza.

La percezione che ci fossero delle leggi nella natura ed il tentativo di decifrarle possono aver contribuito all'origine della Filosofia, una forma di scienza che si basava sul ragionamento e non sulla sperimentazione, per la quale il cervello era lo strumento di conoscenza e di interpretazione.

All'inizio si catalogava, Aristotele ha ordinato in classi centinaia di specie di animali, ha separato gli animali col sangue da quelli senza sangue, ha ordinato gli animali col sangue in pesci, animali terrestri che deponevano le uova, uccelli, mammiferi, ha separato i cetacei dai mammiferi e li ha distinti dai pesci, ha classificato l'uomo, come "animale politico".

La catalogazione non si è pra-

ticamente mai fermata, arricchendosi di importanti contributi come ad esempio quelli di Carlo Linneo che ha introdotto i tre regni della natura.

Esisteva anche una sorta di medicina primitiva che per lunghissimo tempo si era mantenuta ben entro i confini di religione e magia, che più che a curare era impegnata a far accettare la malattia come una cosa inevitabile e la guarigione come legata ad un volere esterno all'uomo.

Il progresso della medicina è stato avviato dalla conoscenza del corpo umano e dallo sviluppo di altre scienze, soprattutto della Botanica che permetteva alla ricerca di rimedi e cure di essere empirica e non più solo gravitante nella sfera della magia.

Il cammino della scienza è stato il risultato congiunto dell'aumento delle conoscenze e dell'evoluzione degli strumenti a disposizione. Le suddivisione delle scienze attuali è derivata dalla necessità di restringere il campo per approfondire, concentrandosi su argomenti particolari e settoriali, ecco quindi la Chimica, la Fisica, la Fisiologia, ecc.

Nonostante il termine *biologia* sia molto antico, la Biologia come disciplina scientifica è tra le più recenti, ha meno di 200 anni e si è distinta da discipline più specializzate che erano concentrate sullo studio di alcuni aspetti degli esseri viventi.

Il concetto che gli esseri viventi derivassero da altri esseri viventi era evidente, come pure che gli esseri viventi potessero in qualche modo modificarsi nel corso



Fig. 1 - L'uomo Cro Magnon, il più antico antenato conosciuto dell'uomo moderno (*Homo sapiens sapiens*), è vissuto da circa 45.000 a circa 10.000 anni fa nel periodo Paleolitico superiore del Pleistocene.

Letture tenuta nell'Aula Magna d'Ateneo il 30 settembre 2014 per la Settimana introduttiva alla Facoltà.

del tempo, una evoluzione che Lamarck aveva legato all'ambiente come eredità dei caratteri acquisiti.

La sua era una teoria filosofica senza niente di realmente sperimentale, come tale era stata considerata e non aveva provocato una vera e propria rivoluzione come è avvenuto per la teoria dell'evoluzione di Darwin.

Di ritorno dal suo viaggio nel Beagle, Charles Darwin ha pubblicato il suo famoso libro *The Origin of Species* che ha riscosso subito un grande interesse, sollevando anche un polverone di polemiche per l'implicazione che l'Uomo fosse imparentato con la scimmia, Uomo che si diceva fosse fatto ad immagine e somiglianza di Dio.

La teoria evolutiva di Darwin entrava nell'ambito della scienza perché, diversamente da Lamarck, aveva fornito delle evidenze che potevano essere accettate (evoluzionisti) o rigettate (creazionisti), ma che comunque non potevano non essere prese in considerazione.

Tuttavia, cosa ci fosse realmente alla base dell'ereditarietà e dell'evoluzione restava un grande mistero che si è mantenuto tale fino a poche decine di anni fa, quando si è cominciato a capire che l'ereditarietà era portata da molecole che costituivano i geni, responsabili di quelli che una volta erano chiamati caratteri ereditari.

La scoperta del DNA come molecola dell'ereditarietà e la determinazione della struttura a doppia elica hanno contribuito al rapido sviluppo della Genetica, una scienza nuova, intuitivamente nota da tempo immemorabile,

usata inconsapevolmente dagli allevatori e dagli agricoltori, inserita nella scienza ufficiale dalle pubblicazioni di Mendel che cercavano una giustificazione matematica per la trasmissione dei caratteri ereditari.

La scienza attuale è composta da tante diverse discipline che non esistono di per sé ma sono soltanto una invenzione umana legata alla necessità di approfondire separatamente i vari aspetti della realtà. Questo ha portato al progresso delle scienze attuali che nel tempo hanno fornito spiegazioni di tanti fenomeni.

Il fatto che le varie scienze siano in realtà un'invenzione umana lo si vede dal fatto che i settori più innovativi si trovano spesso nelle zone *borderline* tra le varie discipline. Per fare scienza l'uomo ha dovuto tracciare dei confini, ha dovuto separare e scomporre, adesso si sta cercando di rimettere tutto insieme, al di là dei confini delle singole discipline.

Per molti anni nei testi di Biologia si ritrovavano più o meno le stesse notizie, era un po' come se i progressi importanti fossero stati tutti conseguiti oppure si fosse raggiunta una fase di stallo in quanto si era arrivati ai limiti di quanto consentito dalle strumentazioni e dalle metodologie disponibili.

In questi ultimissimi anni, la rivoluzione molecolare ha aperto ambiti completamente nuovi e sta fornendo nuova linfa vitale per la comprensione e la conoscenza dettagliata dei fenomeni biologici. In questi ultimissimi anni la Biologia ha subito, e sta ancora subendo, una profonda trasformazione dei suoi contenuti che stanno portando ad una evidente modificazione della conoscenza biologica che da descrittiva sta diventando sempre più meccanicistica.

Questa rivoluzione molecolare sta riguardando quasi tutti gli ambiti della biologia e, forse anche a causa dei maggiori investimenti finanziari e della straordinaria evoluzione delle tecnologie disponibili, sta fornendo dettagliate informazioni sul funzionamento degli esseri viventi e dell'uomo in particolare con importanti conseguenze nello studio della Medicina.

Il livello di dettaglio dei risultati che si erano conseguiti e la potenzialità di



Fig. 2 - Raffaello Sanzio, La Scuola di Atene, circa 1510, Stanza della Segnatura in Vaticano.

azione che ne derivava erano stati considerati sorprendenti già qualche decina di anni fa, ma la straordinaria complessità dei risultati che attualmente vengono conseguiti con grande celerità, era del tutto inimmaginabile anche all'inizio del terzo millennio, cioè veramente pochi anni fa.

Trenta anni fa, la scoperta della PCR aveva fornito un ottimo metodo di amplificazione del DNA che ha consentito di concludere i lavori del progetto genoma umano molto prima del termine prefissato. Senza la PCR la nostra conoscenza della genomica sarebbe indietro anni luce rispetto alla conoscenza attuale.

La conoscenza della sequenza del genoma umano e degli altri genomi che si stanno via via aggiungendo non ha fornito però quel progresso di conoscenza che ci si aspettava. Si pensava infatti che quando avessimo conosciuto le sequenze dei geni umani avremmo finalmente capito in dettaglio come funzionava il nostro genoma. Oggi abbiamo le sequenze dei geni ma non sappiamo ancora come funzioniamo. La conoscenza delle sequenze non è tutto, in noi c'è un altro livello importante di regolazione, come ad esempio le modificazioni epigenetiche.

La ricerca nel campo della genomica sta attraversando adesso una fase esponenziale che viene ulteriormente accelerata dalla immediata diffusione dei risultati ottenuti come effetto della globalizzazione.

Le discipline biologiche stanno vivendo un momento magico in termini di progresso della ricerca, ma allo stesso sta emergendo il rovescio della medaglia come preoccupazione di non riuscire a controllare/prevedere gli effetti dei risultati della ricerca, che sono conseguiti con troppa rapidità.

Lo studio di mutazioni del DNA e malattie, che procedeva lentamente a causa dei mezzi disponibili (difficili da usare e lenti), si è arricchito di un nuovo strumento più semplice da maneggiare e potente (forse anche troppo!). La metodologia CRISPR si basa su un enzima chiamato Cas9 che utilizza una molecola di RNA guida per raggiungere il suo DNA target che viene quindi modificato distruggendo geni o inserendo le sequenze desiderate.

Con CRISPR i costi della sperimentazione stanno passando da varie decine di migliaia di euro a poche decine di euro, quindi praticamente alla portata di tutti.

Inoltre CRISPR consente di modificare il DNA di qualsi-

asi organismo, sia eucariote che procariote, in modo rapido e preciso. La relativa facilità ed il basso costo stanno rendendo la modifica del genoma una valida opzione per colture speciali ed animali.

Vari ricercatori stanno compiendo notevoli progressi nella "progettazione" di mini suini, bovini e caprini privi di corna e resistenti alle malattie, arance dolci arricchite di vitamine, frumento e riso resistenti alle malattie.

Anche se ancora in fase preliminare, tuttavia sono in corso sperimentazioni tese a usare CRISPR per eliminare le zanzare e le zecche portatrici di malattie, le piante invasive aumentandone la sensibilità agli erbicidi.

Molti ricercatori manifestano la preoccupazione che l'alterazione/eliminazione di alcune specie potrebbe avere conseguenze sconosciute per l'ecosistema, ad esempio in termini di comparsa di altri parassiti o di influenza sui predatori più in alto nella catena alimentare.

Per non parlare poi della consapevolezza che gli RNA guida potrebbero mutare nel tempo e modificare parti del genoma non previste. Queste mutazioni potrebbero diffondersi attraverso la popolazione con effetti imprevedibili qualora organismi geneticamente modificati sfuggano ad ogni controllo e modifichino interi ecosistemi.

Questa rivoluzione è veloce, quasi ogni giorno sono pubblicati nuovi lavori sull'uomo o su altri esseri viventi, senza che ci sia modo di riflettere a fondo sulla eticità di

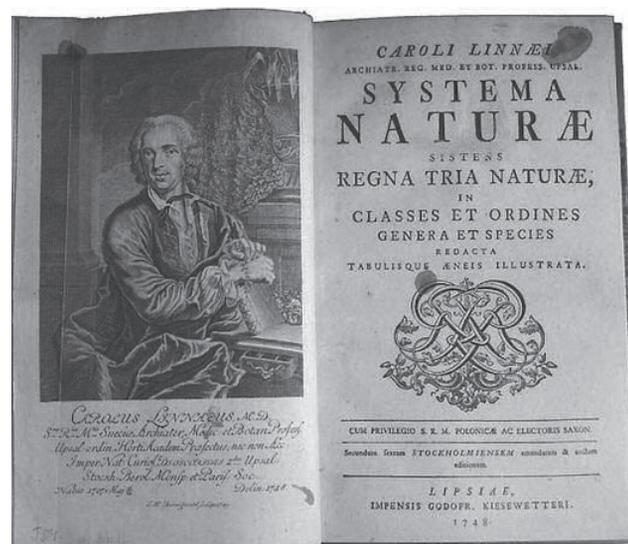


Fig. 3 - Le prime due pagine della sesta edizione del libro *Systema Naturae* di Carlo Linneo, in cui si pongono le basi per la classificazione moderna dei tre regni della natura.

quanto viene fatto e soprattutto sulle conseguenze della modificazione dei genomi indotta dall'uso di CRISPR.

La tecnica CRISPR è usata anche in medicina, ad esempio per creare modelli animali di malattie umane, con potenziali importanti sviluppi anche per la terapia genica e addirittura per il trattamento di malattie genetiche.

Anche in questo caso, più di uno scienziato manifesta serie preoccupazioni circa le conseguenze di una sperimentazione incontrollata in questi settori. Ad esempio è riportata in letteratura la modificazione di un virus murino per introdurre CRISPR ed eseguire mutazioni guidate con lo scopo di creare un modello murino per il cancro del polmone umano. Anche se gli RNA guida non sono stati progettati per tagliare il genoma umano, non si può escludere il rischio che una imprevedibile modificazione nella sequenza dell'RNA guida potrebbe tradursi in un CRISPR in grado di funzionare nei polmoni umani con terribili conseguenze.

E' recentissima la notizia che embrioni umani sono stati modificati usando questa metodologia (CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes, Puping Liang et al., Protein & Cell, May 2015, Volume 6, Issue 5, pp 363-372, Open Access; Embryo editing sparks epic debate, Cyranoski D. and Reardon S., Nature. 2015 Apr 30;520(7549):593-4. doi: 10.1038/520593a). Anche se ancora non sono stati fatti nascere individui artificial-

mente mutanti, è stato comunque dimostrato che è possibile usare CRISPR per apportare modifiche ereditabili al genoma umano.

Sono veramente in gran numero le novità che si stanno sommando rapidamente alle conoscenze, talvolta modificandole profondamente. Nel settore delle cellule staminali, sono in corso di notevole sviluppo le ricerche sulla riprogrammazione di cellule differenziate. Ci sono risultati promettenti, anche se c'è ancora il problema della stabilità nel tempo delle cellule ottenute. Questi studi nel loro complesso comprendono la riprogrammazione della cromatina nucleare e quindi riguardano anche variazioni del differenziamento di una cellula già differenziata. La maggiore comprensione dell'organizzazione della cromatina nucleare sta per fornire nuovi strumenti alla medicina dei prossimi anni.

Tra le modificazioni epocali ci sono anche quelle che riguardano sequenze di lontana origine virale che costituiscono i così detti elementi mobili, trasposoni e retrotrasposoni. Si riteneva che queste sequenze parassite, che si possono muovere duplicandosi nel genoma, fossero un residuo di passate infezioni virali e che non avessero alcuna funzione utile, anzi che dovessero essere tenute represses per evitare danni alla cellula e degenerazioni patologiche.

Emerge adesso che queste sequenze possono talvolta essere addirittura utili, che il loro movimento nel genoma non è del tutto casuale, ma che addirittura possono essere utilizzate come ad esempio per riarrangiare il genoma dei neuroni in corso di differenziamento, portando a quella grande eterogeneità dei neuroni che svolgono funzioni molto diverse con lo stesso genoma. Ci sono evidenze che nel corso del differenziamento dei neuroni le sequenze mobili modificano il DNA. Questi elementi mobili si muovono in modo diverso nelle varie specie e forse hanno avuto ed hanno un ruolo importante nell'evoluzione degli organismi.

Anche le modificazioni epigenetiche stanno avendo un enorme sviluppo, ne sta risultando un complesso codice di modificazioni che regola il funzionamento del genoma senza alterazioni della sequenza del DNA. E' abbastanza chiaro che queste modificazioni governano il destino ed il funzionamento della cellula, la metilazione ad esempio è una sorta di marcatempo che si correla con l'età dell'individuo, al punto che è possibile studiando la metilazione



Fig. 4 - Come lo strumento di J.S. Holler, CRISPR è multi-funzione e sembra abbastanza facile da usare.

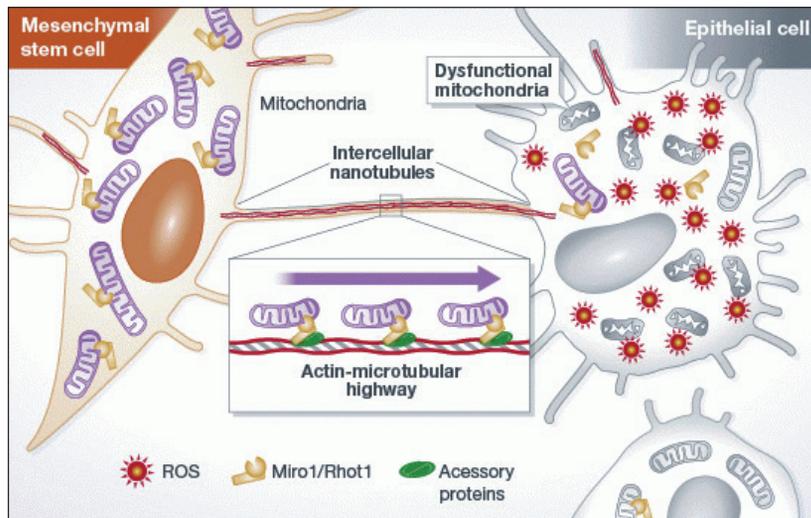


Fig. 5 - Le cellule staminali mesenchimali riparano i danni in altre cellule esportando mitocondri mediante nanotubuli intercellulari.

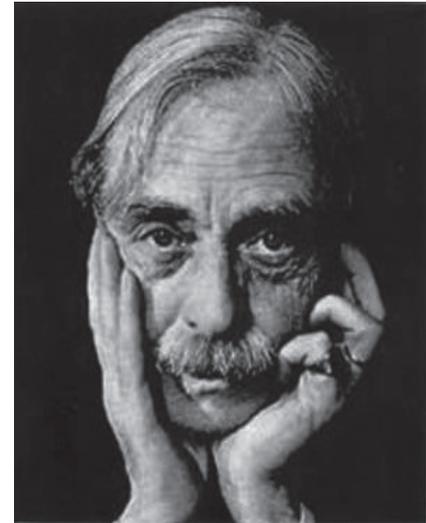


Fig. 6 - The trouble with our times is that the future is not what it used to be (Paul Valéry).

del nucleo di una cellula, risalire all'età dell'individuo. Queste ricerche stanno per trovare un notevole impiego in medicina legale.

La metilazione come orologio biologico sembra funzionare pressappoco con la stessa velocità in organi diversi. Si stanno accumulando evidenze che indicano che la variazione della metilazione nelle cellule di un organo rispetto a quelle di altri organi dello stesso individuo indica una situazione di alterazione, cioè una probabile patologia in corso o imminente. Probabilmente su questa base si potrebbero mettere a punto strumenti per una diagnosi precoce, senza considerare la possibilità che la demetilazione potrebbe riportare indietro l'orologio biologico, generando forse una condizione di ringiovanimento.

Le moderne tecnologie sono adesso sempre più in grado di studiare una singola cellula, permettendo ad esempio di avere informazioni circa l'eterogeneità delle cellule di un tumore. In un organo o nello stesso tumore le cellule competono tra di loro ed alterazioni dei loro equilibri numerici, che si possono ad esempio realizzare impiegando farmaci che diminuiscono la massa neoplastica, possono alterare questo equilibrio e dare un vantaggio a cellule particolarmente maligne ed invasive.

La stessa malignità ed invasività sembra derivare anche da scambi di mitocondri tra cellule neoplastiche e cellule mesenchimali. Questo risultato sorprendente è stato recentemente pubblicato. La cellula neoplastica ha

un metabolismo ben poco aerobico, il che vuol dire che non è in grado di produrre grandi quantità di ATP con conseguente lenta crescita. Un aumento del numero dei mitocondri rende la cellula tumorale ricca di energia, le consente una rapida proliferazione e le fornisce energia sufficiente per originare metastasi. Lo scambio di organelli subcellulari tra cellule, che era considerato semplicemente impossibile fino ad ieri, adesso è invece una realtà. (Miro1: new wheels for transferring mitochondria, Las G. & Shirihai O.S. EMBO J. 2014 May 2;33(9):939-41. doi: 10.1002/embj.201488441. Epub 2014 Apr 7, PMID: 24711517 Free PMC Article; Miro1 regulates intercellular mitochondrial transport & enhances mesenchymal stem cell rescue efficacy, Ahmad T. et al., EMBO J. 2014 May 2;33(9):994-1010. doi: 10.1002/embj.201386030. Epub 2014 Jan 15, PMID: 24431222 Free PMC Article; MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function, Caicedo A. et al., Sci Rep. 2015 Mar 13;5:9073. doi: 10.1038/srep09073, PMID: 25766410 Free PMC Article)

In conclusione, le modificazioni delle conoscenze biologiche che si stanno accumulando in questi ultimissimi anni, mesi e giorni, sono ormai tali da costituire solide basi per una trasformazione epocale della Medicina sulla spinta di questa affascinante rivoluzione molecolare.

ALFONSO CATALANO
Patologia generale e clinica
Università Politecnica delle Marche

La Patologia generale, una disciplina nevralgica per la medicina del futuro

Medico di reparto, specialista libero professionista, ricercatore di laboratorio, medico di famiglia, funzionario o manager: oggi essere un medico può voler dire tante cose. Ma qualunque cosa diventi, un medico dovrà affrontare sfide e problemi sempre nuovi e sconosciuti ai suoi predecessori, dagli importanti risvolti sociali, economici e psicologici. Pur con queste mille sfaccettature, la tutela della salute del proprio paziente rimarrà, a mio avviso, il bene assoluto per un medico e, per raggiungere questo obiettivo, il bravo professionista non potrà sottovalutare alcuni aspetti, legati sì alla professionalità, ma anche e soprattutto alla dimensione morale, dove fondamentale è il lato umano.

La Patologia generale è una disciplina di ambito medico, che studia le cause (eziologia) e i meccanismi (patogenesi) generanti la malattia. La finalità della Patologia generale di trovare una risposta all'antico quesito "come e perché ci si ammala?" pone questa disciplina in una posizione strategica nel percorso formativo di tutte le professioni che si occupano della vita e della salute umana. Attualmente, il medico patologo utilizza per le sue indagini un insieme di scienze di base, quali ad esempio l'anatomia-istologia, la biologia cellulare e molecolare, la biofisica ed altre. Il contributo applicativo in ambito ospedaliero, che si esplica attraverso i servizi di patologia clinica o medicina di laboratorio, deriva da questa multidisciplinarietà, che la caratterizza anche come un settore della medicina ad alto contenuto biotecnologico che viene applicato soprattutto allo studio di materiali biologici di natura diversa. La Patologia Clinica rappresenta la branca della medicina che si dedica allo screening, alla diagnosi ed al follow-up delle malattie mediante l'esecuzione di opportuni esami di laboratorio su fluidi biologici come, ad esempio, il sangue. Inoltre nella patologia clinica vi è la cosiddetta immunoematologia, cioè quella branca della medicina che si occupa dell'utilizzo a fini terapeutici del sangue e delle sue componenti. Ecco perché la pratica della medicina non è ipotizzabile senza un solido background in patologia generale e clinica. Si

pensi alle analisi del sangue. Oggi queste rappresentano l'atto medico più frequente. Ogni volta che fai le analisi del sangue puoi scoprire se tutte le sostanze alla base del buon funzionamento dell'organismo sono presenti nelle giuste quantità e proporzioni. E' possibile misurare la quantità e le caratteristiche della parte cellulare e delle sostanze trasportate dal plasma (enzimi, minerali, ormoni, zuccheri, vitamine, proteine) con altissima precisione e capire ed interpretare gli esami del sangue è compito del medico, il quale può dare indicazioni attendibili perché le interpreta non in quanto tali ma contestualizzate in base alle caratteristiche della persona per la quale sono stati richiesti.

Così come la patologia generale nel periodo formativo per un medico rappresenta un momento fondamentale della sua formazione, il contributo della patologia clinica durante la professione di un medico diviene elemento cardine in grado di rispondere in parte ad una delle principali difficoltà nel divenire della Medicina: conciliare da un lato la Medicina Clinica, basata sulla patologia prevalente, che è anche rivolta alla collettività e/o a gruppi di individui e, dall'altro lato, la Medicina con approccio olistico nei confronti del singolo individuo nelle sue caratteristiche complessive personali (età, genere, fisiopatologia, etc.).

Se per cinquant'anni circa l'enfasi è stata sulla ricerca, a volte spasmodica, dei principi e della prassi dell'*evidence based medicine*, la individuazione delle linee più importanti, e declamate come conclusive, sulla decifrazione del genoma umano, ha invece iniziato, e qui l'avverbio paradossalmente è particolarmente centrato, lo studio sempre più approfondito della Medicina cosiddetta Personalizzata, cioè quella strutturata sul singolo individuo. Da diversi anni infatti si parla di *tailored therapy* sia in campo oncologico che cardiologico ad esempio, cioè di cure ritagliate sulle caratteristiche del processo del quale ciascun paziente è portatore. Ciò discende dall'osservazione che i meccanismi che sottendono all'insorgenza, alla progressione e alla eventuale recidiva o resistenza di un tumore variano significativamente fra i soggetti che pure si ammalano della stessa patologia. Il sogno della terapia personalizzata si sta tramutando in una concreta realtà, a beneficio del singolo e della comunità.

Ma per riuscire nel suo compito la medicina personalizzata richiede una tecnologia senza precedenti. Una tecnologia sempre più incalzante che rischia di de-

Letture tenuta nell'Aula Magna d'Ateneo il 1° ottobre 2014 per la Settimana introduttiva alla Facoltà.

umanizzare l'atto medico. Infatti, è ormai chiaro che, se in passato abbiamo subito una trasformazione, positiva o negativa, più o meno rapida e sconvolgente (ricordiamo i *laudator temporis actis*) possiamo ben dire, a rigor di logica, che l'evoluzione tecnologica del XX secolo è stata dirompente facendoci trovare impreparati. Ed è così che la classe medica, così come spesso si sente per altre categorie, è entrata in crisi.

Il termine crisi deriva dal greco *Krisis* che ha molti significati: giudizio, separazione, scelta. Anche nel nostro linguaggio comune si può usare in modi diversi: una crisi di nervi per indicare un improvviso stato eretistico; una crisi di governo per significare la caduta del governo stesso; una crisi morale per evidenziare un possibile giudizio diverso in una situazione esistenziale. Nel nostro caso è più indicata l'accezione di scelta: la medicina moderna è in crisi perché deve scegliere quale strada prendere. Una scelta di contenuti e di contenitori: la questione della deontologia, l'errore clinico, la femminilizzazione della professione, il consenso informato, il ripensamento dell'ospedale quale luogo che ospita e non ricovera, e molti altri, sono tutte criticità, e quindi scelte, a metà strada tra contenuti, quindi tra medicina, e contenitori, quindi sanità. Il tutto farcito da una esplosione tecnologica che permette di ottenere informazioni mediche fino a 40 anni fa inimmaginabili.

La tecnologia che spinge verso metodiche sempre più sofisticate e affascinanti, apparentemente lusinghiere, ma sempre più lontane dalla persona umana e quindi in contrasto con il lato umano del medico. Cito ad esempio il caso del robot da Vinci. Quattro braccia

robotiche in grado di eseguire interventi chirurgici millimetrici e di ridurre, almeno teoricamente, i tempi di degenza post-operatoria. Sono queste le caratteristiche del robot "da Vinci", in omaggio al celebre Leonardo che progettò il primo automa della storia (Fig. 1).

L'automa di Leonardo si presenta come un capolavoro della meccanica rinascimentale. Progettato intorno al 1495, negli anni in cui l'artista risiedeva a Milano, presso la corte sforzesca, esso dimostra l'innato desiderio dell'uomo di possedere una macchina capace di sostituirlo in tutto e per tutto nei lavori più svariati. Nella medicina questo concetto si è concretizzato nel robot "da Vinci". Ideato nel 2000 dall'*Intuitive Surgical* americana, il da Vinci ha avuto il suo lancio mondiale in un piccolo ospedale italiano, a Grosseto, diventato in breve tempo il centro di addestramento per i chirurghi robotici. In Italia sono molti gli ospedali e gli istituti di cura che hanno un Da Vinci. Ma anche i robot invecchiano e quelli di ultima



Fig. 1 - Modello dell'automa cavaliere di Leonardo da Vinci e (a fianco) i suoi meccanismi interni (Esposizione Leonardo da Vinci. Mensch - Erfinder - Genie, Berlino 2005).

generazione si stanno svincolando dalla consolle umana che ancora lo guida, e si affidano sempre di più all'intelligenza artificiale del computer che elabora le immagini tridimensionali inviate dal robot e decide come farlo muovere. Reale progresso o effimera illusione?

Nell'attesa di trovare una risposta a questa domanda, tutti noi, oggi, ancorati al lato umano e con un piede nell'era altamente tecnologica, cerchiamo di mediare queste due modalità onde non trasformare il rapporto interpersonale medico-paziente in un rapporto impersonale.

Nella Patologia Generale e Clinica è entrata a pieno titolo la medicina personalizzata, ossia la possibilità che da tratti gen-omici, prote-omici, e metabol-omici si è in grado di studiare la predisposizione alla malattia, alcune complicanze di essa, l'analisi del rischio di malattie poligeniche e/o multifattoriali.

Ci si riferisce comunemente al neologismo *omica* (in inglese *omics*) per indicare l'ampio numero di discipline biomolecolari che presentano il suffisso "-omica". La moda di creare nuovi "-oma" può essere fatta risalire intorno al 1995, all'interno delle comunità dei bioinformatici di Cambridge, Stanford, Yale, Harvard ed altri importanti centri di ricerca. Si iniziò a diffondere nella comunità scientifica la convinzione che il suffisso "-oma" potesse facilmente etichettare qualsiasi disciplina in corso di formazione. Nacquero così il metaboloma, il bacterioma, l'eukaryoma, il neuroma e molti altri. Nell'opinione di buona parte della comunità scientifica permane l'idea che il suffisso -oma sia di origine greca. Poiché genoma indica la totalità del materiale genetico di un organismo, infatti, è opinione diffusa che il suffisso -oma indichi la totalità di quanto indicato nel prefisso. Qualunque sia l'etimologia, è indubbio che ciò che rileva l'omica sia una predittività con una enorme rilevanza in ambito medico,

la quale è diventata ormai argomento di Patologia Generale. Nasce la Medicina Molecolare, quel settore che studia i rapporti che intercorrono tra la patologia e il patrimonio genetico umano e quindi tutte le malattie dovute a modificazioni del codice genetico oppure a errori di trascrizione o di traduzione dell'informazione o, infine, a errori della regolazione dell'espressione genetica. L'analisi della struttura e organizzazione del genoma (DNA) rappresenta un passo essenziale come metodo d'indagine nella diagnostica di un numero sempre maggiore di malattie. Nel campo terapeutico inoltre si stanno sempre più affermando farmaci la cui azione è svolta agendo su specifici

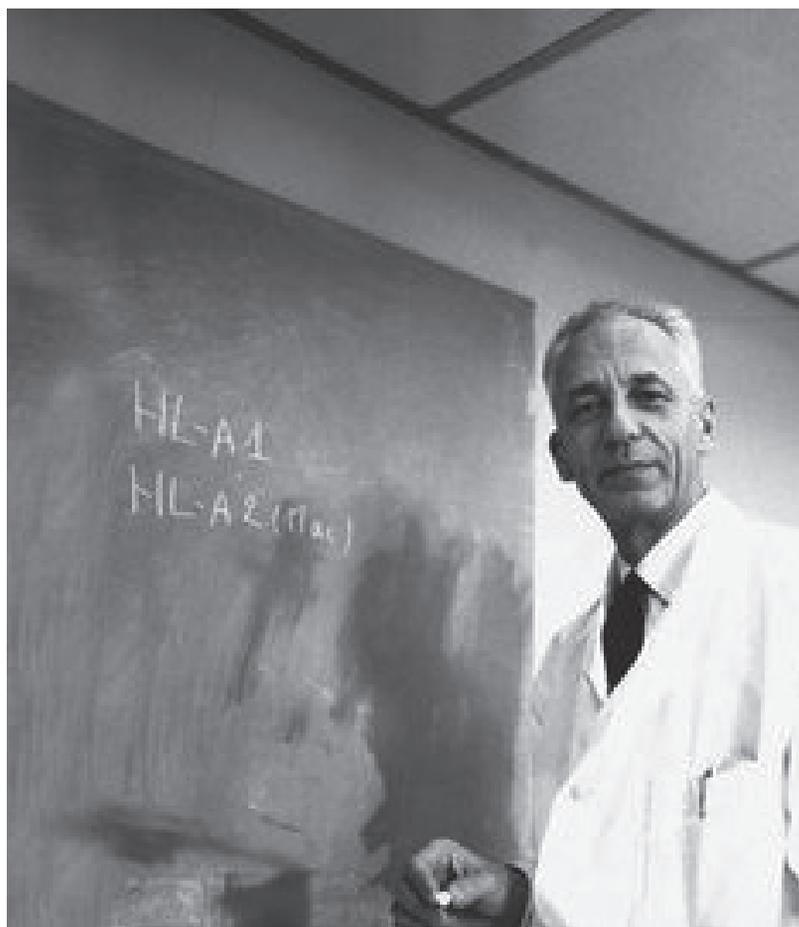


Fig. 2 - Jean Dausset, immunologo e patologo francese (Tolosa 1916 - Palma di Maiorca 2009). Fu professore di immunoematologia nella facoltà di medicina Lariboisier-Saint Louis e biologo negli ospedali di Parigi; dal 1975 insegnante al Collège de France. Presidente fondatore della France-Transplant e vicepresidente dell'Institut, essendo membro (dal 1977) dell'Académie des sciences. Nel 1980 ha ricevuto il premio Nobel per la medicina insieme agli immunologi statunitensi G. Snell e B. Benacerraf per aver scoperto il sistema HLA.

bersagli biomolecolari. Siccome agiscono su una molecola la cui attività è deregolata solo nella malattia, queste terapie non solo sono più specifiche ed efficaci delle terapie tradizionali, ma hanno anche meno effetti dannosi, riducendo i disturbi e i malesseri, a volte associati alla terapia "tradizionale".

La Medicina Molecolare è disciplina medico-scientifica ormai riconosciuta. Esistono oggi in molti atenei italiani e stranieri Dipartimenti Universitari e Centri che la promuovono ed insegnamenti magistrali e dottorati che ne trasmettono i contenuti. I promotori della Medicina Molecolare comprendono non solo i Patologi, ma Cardiologi, Ematologi, Oncologi e Pneumologi, che hanno sviluppato fortemente questi aspetti molecolari e il loro trasferimento nella pratica clinica, gli specialisti impegnati nella diagnostica genetica, anatomopatologica e biochimica, e i ricercatori dedicati allo studio delle basi molecolari dei processi fisiologici e patologici. Le molteplici misurazioni molecolari di un campione (di sangue, tessuto, ecc.) e le informazioni cliniche si possono integrare in modelli computazionali con l'obiettivo di rivelare indicatori prognostici e predittivi di un problema e di personalizzare la terapia.

Sfortunatamente il concetto di predittività non sempre è ben compreso nella sua essenza. Se, infatti, ogni diagnosi di malattia ha insito in sé un concetto di rischio (e ancor più quando il medico formula la prognosi), anche la medicina personalizzata e predittiva indica un rischio. È quindi molto importante che il paziente riesca a comprendere esattamente cosa significa rischio: non vuol dire certezza assoluta di andare incontro a quella determinata malattia o a quella determinata prognosi o all'inverso di escluderla, ma significa avere una probabilità, spesso misurabile in termini numerici (ad es. dallo 0,1 al 99,9 %) di poterne essere affetto o di poterla acquisire. Se da un lato il medico in reparto elabora un'ipotesi diagnostica sulla base di segni e sintomi di malattia, dall'altro la medicina predittiva elabora una probabilità diagnostica: in alcuni casi indicativa di malattia, in altri solo di una predisposizione. Man mano che passiamo dallo studio delle malattie mono-fattoriali, quali quelle monogeniche, allo studio delle malattie multifattoriali, più complesse, è chiaro che questa predisposizione diventa più difficile ad essere calcolata.

Altro discorso riguardante la predisposizione, e perciò la medicina predittiva, e di qui quella molecolare e personalizzata, è quello relativo alla risposta ai farmaci, cioè

quello della farmacogenomica; l'ultima ad essere stata riconosciuta è anche la predisposizione all'effetto dei nutrienti, ovvero la nutrigenomica.

Stiamo concretizzando in larga scala quanto affermato da Jean Dausset, patologo e premio Nobel per la medicina nel 1980 (Fig. 2). Egli scoprì che nell'uomo sono presenti, sulle superfici cellulari di tutti i tessuti, specifici antigeni responsabili dell'attecchimento dei trapianti. Questi antigeni (molecole glicoproteiche) furono da lui denominati HLA (Human leukocyte antigen-system A) in quanto identificati per la prima volta nei leucociti. Studiò i fattori genetici che ne determinano e regolano la formazione, localizzando sui cromosomi questi geni di controllo. Poiché le molecole HLA sono specifiche per ogni individuo, sono anche utilizzate nella medicina forense, e poiché sono associate a particolari malattie è possibile statisticamente, mediante la loro identificazione, prevedere verso quale malattia un individuo è predisposto. Dausset affermò in un suo editoriale: "Is it not interesting to note that medicine was, in its history, first of all curative, then preventive and finally predictive, whereas today the order is reversed: initially predictive, then preventive and finally, only in desperation, curative?"

La medicina predittiva implica quindi la determinazione di quei fattori, geni inclusi, che aumentano o diminuiscono la possibilità di contrarre una malattia. Un anomalo "gioco di funzioni" che può favorire la predisposizione o la resistenza ad alcune tra le patologie più diffuse nella società industriale, quali l'ipertensione, le malattie coronariche, il diabete, l'obesità o i vari tipi di cancro. Una delle caratteristiche della medicina predittiva è che si basa sul calcolo delle probabilità e ciò le consente di misurare il rischio. Inoltre, contrariamente alla medicina preventiva – spesso globale e di massa come, per esempio, con le vaccinazioni - è individuale e personalizzata. Con la moderna patologia generale e clinica nasce così la figura del medico "predittivo": un consigliere dei soggetti sani per gestire e mantenere il "capitale salute".

Per giungere a questo traguardo è necessario programmare il trasferimento delle conoscenze di base (ricerca traslazionale ed analisi di fattibilità) in modo tale che dalla scoperta candidata all'applicazione clinica e di sanità pubblica, si possa passare a linee-guida evidence-based e alle valutazioni di impatto sulla popolazione. Tener conto di tali esigenze nella programmazione d'interventi di medicina predittiva significa mettere concretamente al centro del progetto di salute la persona.

PIETRO LEONI
Clinica di Ematologia
Università Politecnica delle Marche

Sanguis vita vitae **Dal salasso al trapianto di cellule staminali e alla medicina molecolare**

In sanguine vita

Fin dalle origini l'uomo ha posto il sangue in relazione non solo con il suo corpo, ma anche con le sue passioni e i suoi sogni. A questo simbolo di vita, a questo oggetto di conoscenza e magia, ogni civiltà ha attribuito poteri benefici o, al contrario, malefici.

Un ruolo vitale è riconosciuto al sangue fin dai tempi più antichi: secondo Aristotele nel sangue risiede la forza, il coraggio, la vitalità e l'anima di un uomo; Empedocle di Agrigento (490-430 a.C.) sostiene che è il sangue a portare il calore animale e la vita.

Ma sangue anche come simbolo di morte, secondo un'interpretazione dei graffiti di Niaux, che illustrano un bisonte morente, la prima raffigurazione conosciuta del sangue (Fig. 1).

In ogni caso l'offerta del sangue per ottenere benefici dagli Dei è ben conosciuta fin dall'antichità (Fig. 2), basti pensare all'offerta sacrificale del figlio Isacco da parte di Abramo, oppure ai sanguinosi sacrifici multipli degli Aztechi (Fig. 3), fino a giungere al massimo livello

Letture tenuta nell'Aula Magna d'Ateneo il 2 ottobre 2014 per la Settimana introduttiva alla Facoltà.

dell'offerta sacrificale di Cristo, spesso identificato in un agnello che versa il suo sangue per la salvezza dell'intera umanità.

Contemporaneamente è comunque stata sempre presente nel cosiddetto immaginario collettivo l'immagine sostanzialmente negativa del sangue mestruale, perché il sangue "che avrebbe potuto dare la vita", conserva anche quando viene perso una forza prodigiosa, capace di agire sugli elementi della natura, scatenando fulmini e tempeste, o sugli esseri viventi, pietrificando gli uomini. Questa credenza nell'influsso malefico del sangue mestruale, si ritrova anche recentemente, in numerose culture tradizionali; in alcune regioni italiane, alla donna mestruata era proibito lavarsi i piedi e i capelli, avvicinarsi al fuoco, fare il bucato, manipolare lievito, conserve, formaggi e vino, perché sarebbe inacidito. D'altra parte però questo stesso potere negativo, legato a quello della luna, può paradossalmente trasformarsi in virtù terapeutica. La farmacopea medievale è ricca di pozioni magiche a base di sangue mestruale, ritenuto capace di lenire i dolori della gotta, di curare le infiammazioni e addirittura di guarire la febbre terzana.

Il salasso: "buono per tutti i mali"

Fin da tempi remoti è comunque presente la concezione del sangue come sede di accumulo di malattie e tossici, da cui l'idea che il salasso (Fig. 4), con il suo effetto catartico, potesse eliminarli, riportando il soggetto alla



Fig. 1 - Sangue come simbolo di morte come illustrato per la prima volta nei graffiti preistorici di Niaux (Francia).



Fig. 2 - L'offerta del sangue per ottenere benefici dagli Dei è ben conosciuta fin dall'antichità (da un vaso attico).

salute. Ippocrate, uno dei padri della medicina, sostiene in uno dei suoi più celebri aforismi “per prima cosa non nuocere, in secondo luogo purgare”, purgare nel senso di evacuare gli umori nocivi che sono la causa prima e unica della malattia e della sintomatologia ad essa legata.

La sottrazione di sangue è stata quindi largamente praticata fin dall'antichità e consigliato all'insorgere di malattie acute e gravi, per regolarizzare la febbre e deve essere eseguito in una sede prossima a quella malata.

Come terapia, ma anche come forma estrema di punizione fisica e morale; durante l'impero romano il salasso rivestiva una duplice funzione: pena militare nei confronti di soldati colpevoli di gravi infrazioni o di viltà, ma anche cura dei soldati “torpidi” o in non perfette condizioni.

Nonostante il permanente dibattito tra i suoi sostenitori e detrattori, il salasso nel Medioevo era ancora molto diffuso: praticato non solo con finalità terapeutiche, ma era diventato una vera e propria profilassi per prevenire malattie contagiose, infiammazioni e svariate patologie. Il giorno e la vena in cui praticare il salasso erano scelti secondo la malattia, la costituzione del malato e la posizione degli astri; l'esecuzione era affidata a chirurghi e barbieri che utilizzavano abitualmente la lancetta, anche se spesso si ricorreva alle sanguisughe.



Fig. 3 - Sanguinosi sacrifici multipli degli Aztechi.

Nel '500 si apre una vasta contesa sul salasso; si discuteva se la flebotomia dovesse essere praticata sul lato malato (per derivazione) come prescriveva Galeno, oppure sul lato opposto come sostenevano gli arabi (per revulsione).

Nel '700 il salasso ha avuto le sue ultime fortune, la medicina razionale diventava sempre meno incline a questa pratica, anche perchè la definitiva conoscenza della circolazione del sangue fece capire la discutibilità di questa e di altre pratiche curative.

La circolazione del sangue

Nel II secolo D.C. Galeno da Pergamo (130-201 d.C.) è il primo a supporre un concetto di circolazione del sangue: afferma che le vene e le arterie contengono sangue e non aria, come sosteneva Ippocrate, che il sangue arterioso è puro e limpido, mentre quello venoso è scuro e vischioso e che il fegato è l'organo in cui origina la “sanguificazione” delle vene. Per millecinquecento anni nessuno mette in discussione questa tesi, perfino il grande Vesalio nel 1555, pur constatando nel corso di alcune dissezioni che la realtà non è proprio quella descritta da Galeno, si guarda bene dal confutarne i principi: “non oso quindi scostarmi, nemmeno di un'unghia, dalla dot-



Fig. 4 - “Primum non nocere, secundum purgare – Ippocrate V sec. a.c.” - Il Salasso come presidio terapeutico buono per tutti i mali.

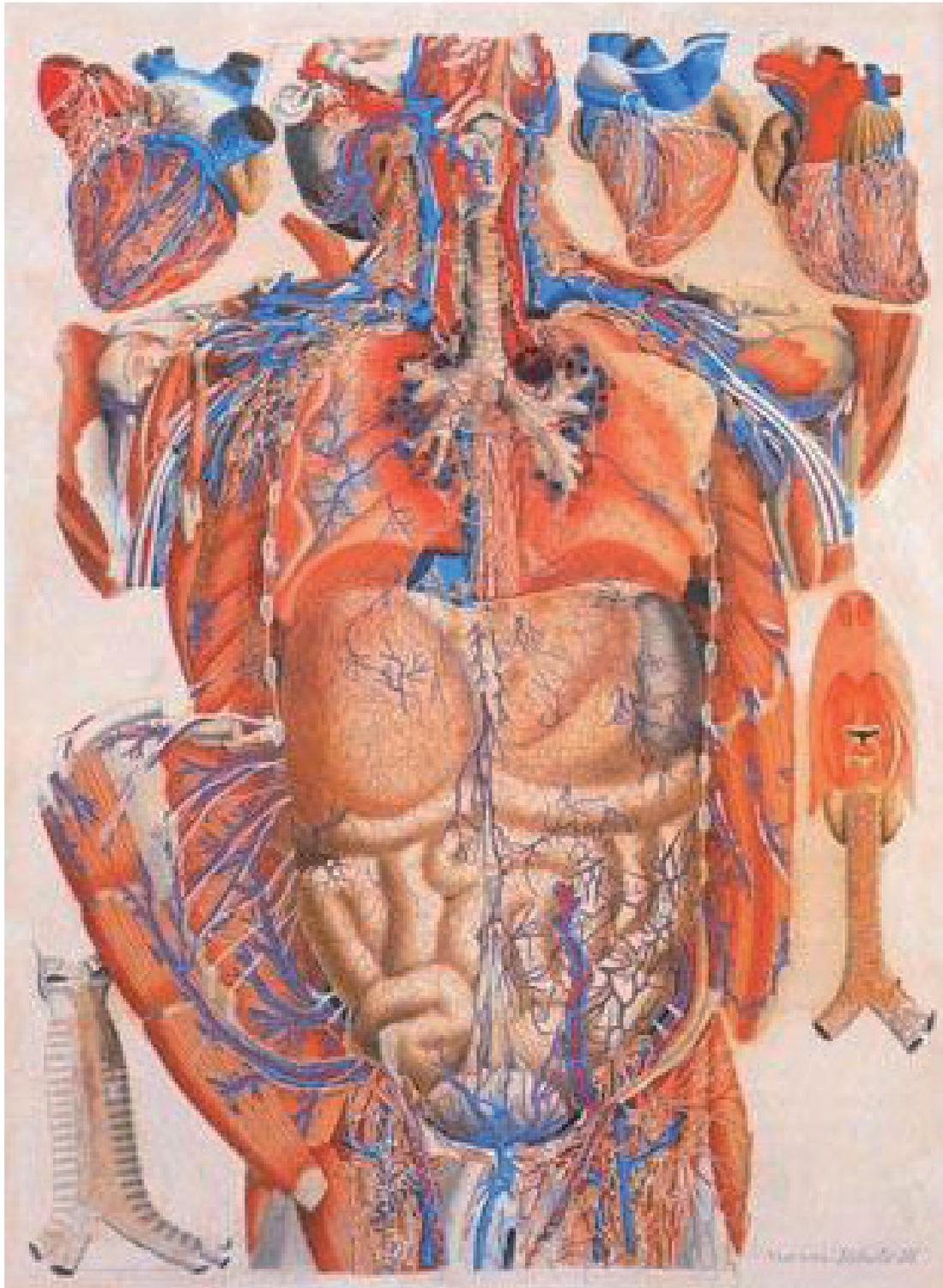


Fig. 5 - La circolazione del sangue – Dal “De motu cordis” di William Harvey (1578-1657).



Fig. 6 - Incisione del XVII secolo: Un chirurgo trasfonde sangue nel paziente da un agnello.

trina di Galeno, il principe di tutti i medici”.

Bisogna attendere quindi l'aretino Andrea Cesalpino che, nel 1571 e poi nel 1593, pubblica per primo una convincente teoria sulla circolazione del sangue; purtroppo non divulga adeguatamente la sua scoperta, cosicché è l'inglese William Harvey che nel suo "De motu cordis" (1628) descrive il cuore come una pompa, con una fase di contrazione e una fase di riposo e identifica l'esistenza di due circuiti separati, arterioso e venoso (Fig 5). L'italiano Marcello Malpighi (1627-1694) integra le teorie di Harvey descrivendo i capillari.

Il concetto che all'interno dei vasi circoli il sangue rappresentò il primo presupposto dell'intuizione di poter mettere in circolo sostanze medicinali e, soprattutto, di trasfondere sangue vitale in organismi debilitati.

La trasfusione di sangue

Sostituire il sangue perduto o malato con sangue nuovo: questo antico sogno si è infranto per secoli di fronte a ripetuti fallimenti fino agli inizi del XX secolo.

Sono diversi i personaggi che si sono contesi il primato di aver eseguito la prima trasfusione di sangue: Giovanni Colle da Belluno sarebbe stato il primo, in Italia, nel 1628, ad aver praticato una trasfusione; Francesco Folli però, nel 1680, rivendica l'invenzione della trasfusione e ne descrive la procedura e lo strumentario necessario, ma la prima comunicazione scientifica su una trasfusione è dell'inglese Richard Loewer alla Royal Society di Londra nel 1665: utilizzando dei cani collegò la carotide del donatore con la giugulare del ricevente.

Il francese Denys esegue il 15 giugno 1667 la prima trasfusione documentata storicamente: vengono trasfuse tre once di sangue da un agnello ad un giovane uomo (Fig. 6). In seguito vengono riportati numerosi altri casi di trasfusione nell'uomo, anche in Italia, ma ben presto si diffondono in Europa le notizie sugli esiti disastrosi di questa nuova terapia per cui per oltre un secolo non si parlerà più di trasfusione, quando vi saranno nuovi tentativi, tutti purtroppo drammaticamente fallimentari.

Tutto cambia radicalmente agli inizi del '900 grazie a Karl Landsteiner che opera nel 1900 una delle più grandi scoperte della storia della medicina: i gruppi sanguigni, descrivendo nel 1900 il sistema antigenico ABO sugli eritrociti, aprendo così la strada all'uso corretto delle trasfusioni. Altra fondamentale scoperta è l'osservazione delle proprietà anticoagulanti del sodio citrato

ad opera di Sabbatani (1902): nel 1914 Agote, Hustin e Lewishon, riusciranno, grazie a questa scoperta a conservare il sangue in attesa di trasferirlo.

La prima guerra mondiale rappresenterà il vero banco di prova di queste nuove rivoluzionarie scoperte: i francesi nel periodo 1917-1918 praticano oltre 110 trasfusioni con solo il 5% di casi di emolisi. Malgrado il rispetto della compatibilità ABO, inspiegabili incidenti avvenivano ancora nel corso di trasfusioni di sangue, finché, nel 1940 Landsteiner scopre anche il Fattore Rh che permette di spiegare e quindi di evitare alcuni incidenti trasfusionali e la malattia emolitica del neonato.

La microscopia

Il Rinascimento, in medicina, è l'epoca del microscopio: i primi semplici microscopi (Fig. 7) sono costituiti da un oculare, da un obiettivo, da un piatto di osservazione e da uno specchio. Lo sviluppo della microscopia e quindi l'osservazione del sangue rappresenta una delle pietre miliari dell'ematologia, introducendo lo studio del sangue come disciplina clinica (Andral; 1797-1876) e fornendo le basi per la nascita dell'ematometria e lo studio dell'emopoiesi midollare.

L'olandese Jan Swammerdam per primo osserva al microscopio e (1678) disegna i globuli rossi. Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), fabbricante di tessuti

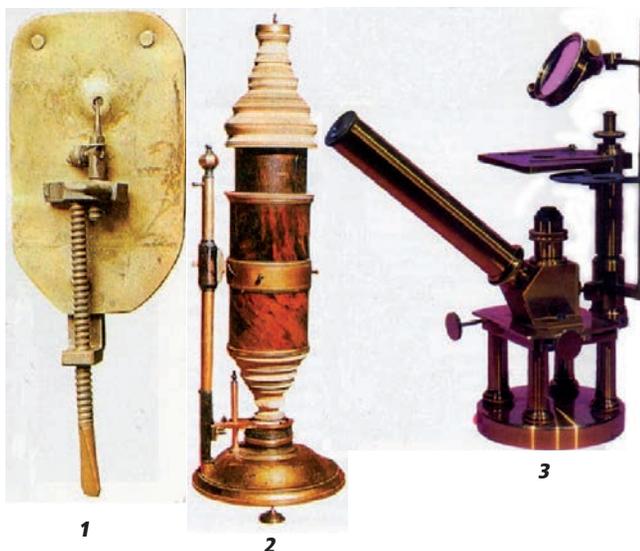


Fig. 7 - Il "Microscopio semplice" di Anton Van Leeuwenhoek (XVII secolo) (1) e apparecchi gradualmente più sofisticati (2 e 3).

a Delft, seppur sprovvisto di formazione scientifica, possiede un notevole talento di osservatore e costruisce da solo oltre 400 microscopi; a lui si deve la prima descrizione esatta dei globuli rossi: "il sangue consiste di piccoli globuli rotondi condotti attraverso una cristallina umidità acquosa se messi uno accanto all'altro, cento raggiungerebbero la grandezza di un piccolo granello di sabbia".

In questi anni vengono descritti anche i globuli bianchi (Schultze, Spallanzani e Hewson) e, nel secolo successivo Alfred Donn  (1801-1878) descrive per primo le piastrine e un quadro leucemico (1839); nel 1845 sar  John Bennet a riconoscere la leucemia come entit  clinica e Rudolph Virchow conier  definitivamente il termine di leucemia: da Leukos (bianco) e Haima (sangue).

Completano le importanti scoperte del diciannovesimo secolo Giulio Bizzozzero che, nel 1882, descrive precisamente le "piastrine" (Fig. 10) e ne illustra le propriet  morfologiche e funzionali e Paul Ehrlich che con la colorazione "triacida" permetter  l'osservazione delle cellule del sangue distintamente colorate, classificandole e definendo la "formula leucocitaria".

Ematometria

Il francese Gabriel Andral (1797-1876) nella prima met  dell'800 segna una svolta fondamentale nella storia dell'ematologia: per primo, avverte la necessit  di definire i valori standard dei componenti del sangue e classifica le malattie in cui avviene una modificazione del sangue in base ad analisi chimiche e all'osservazione microscopica, anche se Piory (1794-1879) avverte che : "non vi sono due esami di sangue normale e che riportino risultati uguali". Sar  Malassez nel 1890 a perfezionare la metodica ematometrica: preleva una quantit  precisa di sangue, lo diluisce 100 volte e dopo aver contato le cellule al microscopio, risale al numero esatto per unit  di volume. I valori da lui trovati sono pressoch  sovrapponibili a quelli attualmente ottenuti dai nostri attuali sofisticati contatori di cellule.

La scoperta dell'emoglobina   di Otto Funke (1851) e la sua funzione sar  descritta da Hoppe-Seyler (1866); Gowers nel 1879, realizza uno strumento per il suo dosaggio.

Emopoiesi

Nel XIX secolo lo sviluppo della microscopia apre nuove prospettive nel campo dell'ematologia e in questo periodo si susseguono contrastanti teorie circa l'origine delle cellule del sangue.

Alla fine del 1868 Ernst Neumann e Giulio Bizzozzero dimostrano, quasi contemporaneamente, che il midollo osseo produce i globuli del sangue e che tale azione   un processo continuo.

All'inizio del XX secolo si apre un acceso dibattito sull'origine "dualistica" o "unicistica" dell'emopoiesi: Ehrlich afferma la presenza di un parenchima midollare mieloide e di uno linfoide (dottrina dualistica), mentre altri (Maximov e Ferrata) sostengono una teoria che prevede un'unica cellula all'origine di tutta l'emopoiesi

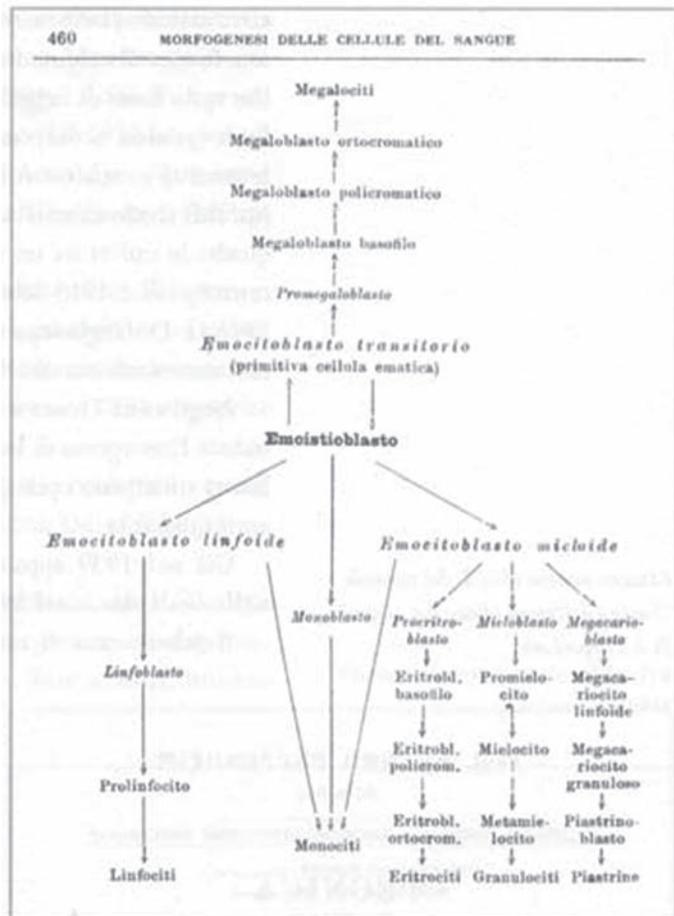


Fig. 8 - Schema dell' emopoiesi da "Le emopatie" di Adolfo Ferrata (1918).

(dottrina unicistica). Adolfo Ferrata (1880-1946), pioniere dell'ematologia italiana, nel suo trattato "Le emopatie" stabilisce due principi generali: le cellule circolanti nel sangue periferico sono mature e incapaci di un ulteriore specifico differenziamento; tutte le cellule del sangue, leucociti ed eritrociti, derivano da una cellula totipotente: l'emoistioblasto (Fig. 8), che può quindi essere considerato l'equivalente della attuale cellula staminale emopoietica. JH Wright fornirà infine la prova, nel 1906, che le piastrine vengono prodotte dai megacariociti del midollo osseo.

Ghedini nel 1908 idea il primo sistema per la biopsia ossea che consiste nel prelievo di un pezzo d'osso dalla tibia, mentre finalmente Arinkin nel 1927 inventerà l'aspirato midollare dello sterno che da allora verrà chiamato appunto, puntato sternale.

Le neoplasie ematologiche

Alfred Donné nel 1839 fornisce la prima descrizione di un quadro leucemico, ma sarà John Bennet nel 1845 a riconoscere la leucemia come entità clinica. Nello stesso anno Virchow pubblica il secondo caso di leucemia e ne conia il termine, mentre Friedreich nel 1857 parla per primo di "leucemia acuta".

Nel 1832 Sir Thomas Hodgkin descrive il caso di un tumore maligno delle ghiandole linfatiche di cui successivamente, sarà descritto il quadro clinico-patologico e verrà chiamato "Malattia di Hodgkin" da Wilks.

Virchow nel 1864 conia anche il termine di "linfoma" mentre Dreschfeld (1892) e Kundrat (1893) precisano la distinzione tra Linfoma di Hodgkin e Linfosarcoma

Nel 1848 Henry Bence Jones descrive una sostanza nelle urine che si scioglie con il calore e riassume la sua consistenza gelatinosa al raffreddamento (On a new substance occurring in the urine of a patient with "mollities ossium"), ma solo nel 1873 Rustizky parlerà formalmente di Multiple Myeloma e occorrerà l'articolo di Kxaler del 1889 per rendere la malattia più diffusamente conosciuta.

L'anemia perniciosa è descritta per la prima volta da Combe nel 1824, ma sarà solo con l'articolo di Addison pubblicato nel 1849 che la malattia verrà definitivamente riconosciuta.

Gaucher nel 1882 identifica l'affezione che prenderà il suo nome, così come Vaquez descrive nel 1892 le caratteristiche cliniche della policitemia vera.

Thomas Cooley descrive, nel 1927, un quadro clinico che prenderà il suo nome, corrispondente alla talassemia

omozigote, ma il termine "talassemia" attribuita alla anemia mediterranea verrà coniato solo nel 1936 da Whipple e Bradford.

Jan Waldenstrom identifica la ben nota porpora macroglobulinemica e Pauling, con la sua celebre pubblicazione del 1949, descrive le basi molecolari dell'anemia falciforme, così definita nel 1922 da Mason.

I progressi della chemioterapia

La storia della chemioterapia inizia dopo la seconda guerra mondiale; nel triennio 1945-48 sono racchiusi i primi tentativi di terapia delle neoplasie ematologiche: nel 1947 Jean Bernard e Marcel Bessis ottengono una remissione completa in una leucemia acuta con la sola exanguino-trasfusione e nello stesso anno Wilkinson e Fletcher utilizzano per la prima volta le mostarde azotate nella Leucemia Mieloide Cronica e Goodman, nel 1946, le utilizza nel Linfoma di Hodgkin, infine Sydney Farber a Boston, nel 1948 ottiene la prima remissione completa di una leucemia acuta con l'Aminopterina (Methotrexate).

I fondamentali passi successivi sono rappresentati dall'introduzione, nel 1951, della Citosina Arabinoside nella terapia delle leucemie acute (Ellison), del Busulfano nella Leucemia Mieloide Cronica (1953), del Clorambucil nella Leucemia Linfatica Cronica (1954) e infine, nello stesso anno, dalla scoperta del Melphalan, farmaco fondamentale nella terapia del mieloma multiplo.

Una pietra miliare nella storia della chemioterapia è infine rappresentato dalla pubblicazione, nel 1970, ad opera di Vincent De Vita, dei risultati nel Linfoma di Hodgkin con la MOPP, primo esempio di "polichemioterapia"; da allora la combinazione di più farmaci rappresenterà il principio fondamentale di quasi tutti i moderni schemi chemioterapici antitumorali.

Il XX secolo

E' nel XX secolo che l'ematologia mette a frutto le scoperte ed intuizioni del secolo precedente e, forse più di tutte le altre branche della medicina, compie passi veramente da gigante. E' realmente impossibile poter riassumere in poche righe la rapida evoluzione dell'ematologia moderna che in poco più di 50 anni ha conseguito risultati straordinari:

- oggi la diagnosi di una neoplasia ematologica non rappresenta più una condanna definitiva a priori, ma al contrario, sempre più spesso si parla di "guarigione" di

alcune leucemie e linfomi e di "lungo-sopravvivenenti" in altre patologie.

- l'incremento delle dosi di chemioterapici, necessario per il miglioramento delle risposte, è stato reso possibile dal miglioramento delle terapie di supporto, nell'ambito delle quali i fattori di crescita hanno svolto un ruolo fondamentale.

- il trapianto di cellule staminali è ormai un approccio terapeutico consolidato

- nel campo dei linfomi si utilizzano gli anticorpi monoclonali come pallottole "intelligenti" dirette selettivamente contro il bersaglio tumorale.

- si parla ormai di "terapia molecolare" di alcune patologie come l'Acido Retinoico nelle Leucemia Acuta Promielocitica e gli Inibitori delle Tirosin-Kinasi nella Leucemia Mieloide Cronica e in altre neoplasie.

- in alcune patologie l'obiettivo della guarigione è l'eradicazione molecolare della malattia.

- in prospettiva si pensa di correggere con la "terapia genica" i difetti genetici dell'emopatie ereditarie.

- il sistema immunitario dell'ospite può essere "manipolato" al fine di aumentare il suo potere anti-tumorale; l'"immunoterapia" ha modificato e modificherà la storia naturale di malattie prima ritenute incurabili.

Biologia molecolare

La biologia molecolare è ormai entrata prepotentemente in tutti i campi della medicina e, in particolare, in ematologia. Le sue tecniche sempre più perfezionate hanno permesso non solo di ampliare le nostre conoscenze nel campo della patogenesi, ma anche di fornire uno strumento utile per un migliore inquadramento classificativo delle diverse malattie.

La rapida diffusione della diagnostica molecolare è avvenuta soprattutto con lo sviluppo della reazione a catena polimerasica (PCR), che grazie alla sua elevata sensibilità e specificità rende possibile l'individuazione di quantitativi anche estremamente piccoli di acidi nucleici ($10e-5-10e-6$). Le fondamentali applicazioni in campo ematologico della biologia molecolare sono: 1-identificazione della specifica alterazione molecolare nelle leucemie e linfomi; 2-monitoraggio del marker molecolare per valutare la risposta alla terapia; 3-studio del chimerismo donatore-paziente nel trapianto allogenico, che permette di valutare e monitorare importanti eventi quali l'attecchimento, il rigetto e la recidiva di malattia.

Anticorpi monoclonali

Da tempo gli ematologi hanno imparato a classificare le cellule e le malattie del sistema emopoietico e immunitario in classi distinte, sviluppando a tale scopo strumenti adatti. Inizialmente sono stati utilizzati anticorpi policlonali (alloantisieri), ma nel 1975 Koehler e Milstein pubblicarono su Nature la metodica per la produzione dei primi anticorpi monoclonali murini, che valse loro il Premio Nobel nel 1984. Da allora la tecnologia del DNA ricombinante ha consentito di ottenere degli anticorpi monoclonali che possono essere utilizzati per riconoscere le strutture presenti sulla membrana delle cellule emopoietiche, tipiche di ogni sottopopolazione cellulare. Le ricadute pratiche dal punto di vista diagnostico e terapeutico sono state straordinarie: 1-diagnosi specifica delle neoplasie ematologiche quali leucemie e linfomi; 2-separazioni di specifiche popolazioni cellulari, utilizzabili nel campo dei trapianti e della terapia cellulare; 3-utilizzo della nuova generazione di anticorpi monoclonali chimerici come "pallottole intelligenti" capaci di legarsi in maniera selettiva sulle cellule tumorali e di distruggerle attraverso l'attivazione del sistema immune o in quanto veicoli di tossine, radionuclidi, farmaci citotossici. L'anticorpo monoclonale anti-CD20 rappresenta la nuova rivoluzionaria terapia ematologica nel campo dei linfomi, con percentuali di risposte eccezionali da solo od in associazione alla chemio-radioterapia.

Fattori di crescita emopoietici

L'omeostasi del sistema emopoietico è controllata da una famiglia di glicoproteine denominate fattori di crescita, capaci di stimolare la sopravvivenza, la proliferazione e la differenziazione delle cellule emopoietiche. Le tecniche del DNA ricombinante hanno consentito negli ultimi anni la produzione dei fattori di crescita in quantità adeguata ad una loro utilizzazione clinica: 1-L'eritropoietina (EPO), fattore di crescita e di differenziazione dei globuli rossi, è approvato per il trattamento dell'anemia dopo chemioterapia al fine di ridurre il fabbisogno trasfusionale; 2-Il fattore di crescita granulocitario (G-CSF) e viene ormai estesamente utilizzato per la mobilitazione, nel sangue periferico, delle cellule staminali autologhe o allogeniche a fini trapiantologici, e per la riduzione della neutropenia secondaria a trapianto o chemioterapia; 3-Gli Agonisti del recettore per la Trombopoietina si stanno rivelando sempre più utili in diverse piastrinopenie.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di cellule staminali è una procedura terapeutica che consiste nel somministrare al paziente una chemioterapia e/o radioterapia sovramassimale (regime di condizionamento), finalizzata alla eradicazione della malattia, ma irreversibilmente aplastizzante per il midollo osseo, seguita dalla reinfusione di cellule staminali emopoietiche periferiche o midollari prelevate da un donatore (trapianto allogenico) o in una fase precedente dal paziente stesso (trapianto autologo). Tale reinfusione ha lo scopo di ripopolare, il midollo del paziente, evitando quindi l'aplasia irreversibile secondaria al condizionamento.

Sono passati più di 50 anni dai primi esperimenti su modelli murini e canini. Il primo trapianto di midollo in un modello animale di leucemia viene riportato da Barnes nel 1956, ma è Donnal Thomas, premio Nobel per la Medicina nel 1990, che nel 1957, esegue il primo trapianto di midollo allogenico in un essere umano. Studi successivi, tra i quali merita una citazione la scoperta, nel 1958, del sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) ad opera di Jean Dausset, consentono a Mathè di ottenere nel 1965, il primo attecchimento stabile in un paziente affetto da leucemia. Alla fine degli anni '60 la procedura di trapianto subisce un decisivo impulso ad opera del centro di Seattle negli USA che nel 1969 inizia il suo programma di trapianti con un paziente affetto da crisi blastica di Leucemia Mieloide Cronica; nel 1975 Thomas pubblica i risultati su 37 pazienti affetti da anemia aplastica e 73 affetti da leucemia.

Nel 1968 Gatti effettua il primo trapianto in paziente affetto da una severa immunodeficienza congenita e negli anni successivi vengono segnalati altri trapianti in emopatie non maligne, come l'anemia aplastica (Thomas 1972).

Dai primi casi di trapianto da donatore compatibile non familiare trovati fortuitamente, (Speck 1973), si passerà alle prime associazioni di donatori di midollo: Anthony Nolan Foundation in Inghilterra e Laura Graves Foundation negli USA, cui seguiranno banche di donatori nazionali e internazionali.

Gli anni '80 e '90 sono caratterizzati da un ulteriore rapido sviluppo delle procedure trapiantologiche: 1-la diffusione estensiva del trapianto di cellule staminali autologhe midollari e, successivamente periferiche; questa procedura è ormai una indispensabile opzione terapeutica nel mieloma multiplo e nei linfomi in recidiva;

2- il miglioramento della profilassi e della terapia della GVHD con la combinazione ciclosporina e methotrexate; 3-l'utilizzo di cellule staminali da donatori non familiari, con l'istituzione di registri nazionali ed internazionali di donatori di midollo osseo, allargando notevolmente il numero di pazienti che possano giovare di questa procedura; 4-la scoperta che il sangue di cordone ombelicale è una eccellente fonte di cellule staminali e l'istituzione di relative banche che hanno consentito di incrementare il numero dei trapianti nei pazienti pediatrici; 5-l'introduzione di nuovi condizionamenti non mieloablativi con ridotta tossicità.

Attualmente nel mondo vengono eseguiti circa 100.000 trapianti ogni anno.

La leucemia acuta promielocitica e la leucemia mieloide cronica

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e la Leucemia Acuta Promielocitica (LAP) meritano un capitolo a parte non solo per gli straordinari miglioramenti ottenuti nell'ultimo ventennio, ma anche quali prototipi esemplificativi di come le più recenti acquisizioni biologiche si siano riversate nella terapia di queste affezioni.

Fino al II millennio solo il trapianto di midollo allogenico, aveva offerto ai pazienti affetti da questa malattia e con un donatore disponibile una concreta (60-70%) possibilità di guarigione. La reinfusione dei linfociti del donatore (DLI) come terapia della eventuale recidiva citogenetica dopo trapianto rappresenta la più concreta dimostrazione della possibilità ed efficacia di una immunoterapia "in vivo" nel paziente.

Nel 1960 era già stato identificata un marker citogenetico (traslocazione 9;22) con la formazione di un gene di fusione, "bcr-abl", riconosciuto, solo negli ultimi 15-20, come il marker molecolare di questa malattia (Fig. 9): il gene ibrido, codifica per una proteina chimerica (p210) ad elevata attività tirosin-chinasica. Questa scoperta è stata il punto di partenza per la successiva sintesi di un farmaco inibitore della Tirosin-Kinasi, l'esempio di una terapia diversa, agente in maniera "intelligente" a livello molecolare; questi farmaci hanno completamente modificato la storia naturale della LMC (Fig 10); sono questi sicuramente i farmaci del futuro.

La Leucemia Acuta Promielocitica era, da sempre, la classica leucemia "fulminante", ma è diventata rapidamente quella a prognosi migliore, con una percentuale di

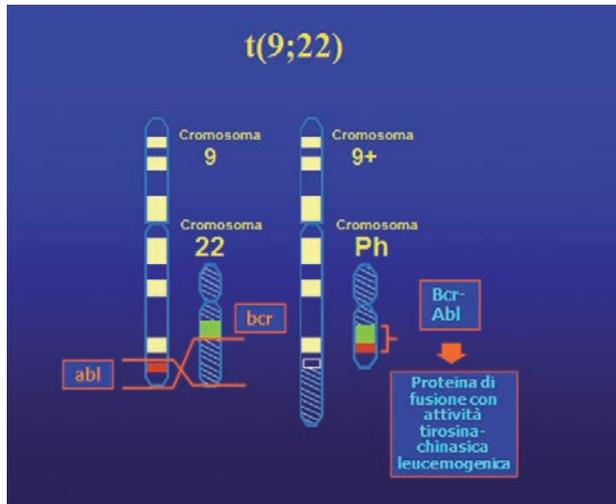


Fig. 9 - La traslocazione 9;22 nella Leucemia Mieloide Cronica, da cui il gene di fusione bcr/abl e la conseguente proteina ad azione Tirosin Kinasi (P210).

guarigioni superiore all'70-80%. Il marker citogenetico di questa patologia è la traslocazione t(15;17) che genera un gene di fusione, PML-RARalfa, il cui prodotto (RARalfa = Retinoic Acid Receptor-alfa) esplica la sua azione leucemogena inibendo la differenziazione delle cellule mieloidi, ma la cui azione è revertita da alte concentrazioni di un derivato della vitamina A, l'Acido All-Trans-Retinoico (ATRA); nel 1988 un gruppo cinese ha ottenuto con l'ATRA la prima remissione completa di questa leucemia e studi clinici successivi, cui l'Ematologia italiana ha dato un contributo fondamentale, ne hanno confermato l'efficacia specie in associazione con l'Idarubicina.

La Leucemia Mieloide Cronica e la Leucemia Acuta Promielocitica costituiscono, per ora, gli unici esempi di emopatia curabile attraverso una terapia mirata alla lesione molecolare che sottende il processo leucemico.

Terapia genica

Con il termine terapia genica si intendono generalmente tutti i metodi che tendono a correggere le alterazioni molecolari di malattie alla cui origine vi sia un difetto genetico. Il presupposto fondamentale è rappresentato dal trasferimento genico (o trasfezione), ossia l'inserimento di un frammento di DNA nel nucleo di una cellula bersaglio, utilizzando più spesso un "vettore" rappresentato da un retrovirus, ma recentemente si stanno sperimentando vettori più sicuri ed efficaci. Le metodiche fino ad oggi attuate nell'uomo, prevedono l'inserimento del

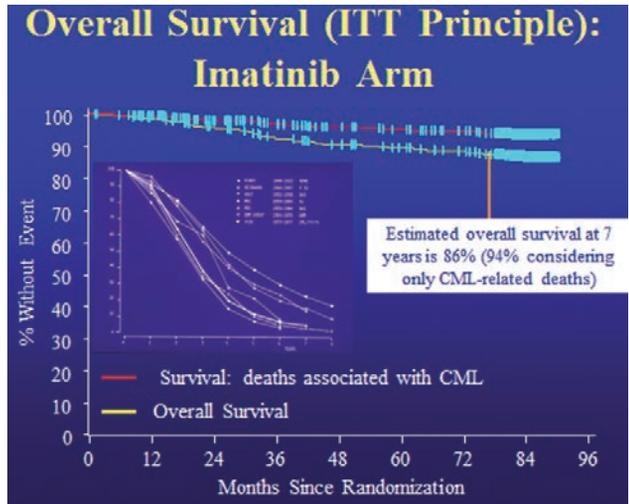


Fig. 10 - Curve storiche di sopravvivenza dei pazienti affetti da LMC confrontate con quelle ottenute con il trattamento con Inibitori delle Tirosin Kinasi (Studio IRIS).

gene mancante o difettivo in cellule somatiche, evitando di interferire con il patrimonio genetico della linea germinale trasmissibile. Con il progredire delle conoscenze le terapie geniche sono andate assumendo un significato più allargato; si è ricorso infatti anche al trasferimento di geni diversi da quelli alla base della patologia, in grado però di vicariare o amplificare le funzioni biologiche difettive al fine di ottenere un vantaggio terapeutico per l'ospite. Questo percorso ci porterà un prossimo futuro, a rivoluzionarie l'approccio terapeutico delle malattie geneticamente trasmesse.

Conclusioni

Il tumultuoso divenire delle conoscenze in ambito ematologico, sia di tipo biologico che clinico, e i successi terapeutici, così evidenti soprattutto negli ultimi vent'anni, suggerirebbero l'idea di una "marcia trionfale", ingenerando la convinzione di una sostanziale "onnipotenza"; nulla di più errato!

La percentuale di guarigioni definitive nel Linfoma di Hodgkin è solo del 70-80% e scende al 50-60% nei Linfomi non Hodgkin e a un modesto e inaccettabile 30-40% nelle leucemie acute.

E' bene quindi ridimensionare i trionfalismi, ben consapevoli comunque che solo con la ricerca continua e sistematica si potranno raggiungere risultati più soddisfacenti.

ALBERTO PELLEGRINO
Sociologo

La Grande Guerra

4. Caduti dimenticati, mutilati e invalidi

1. I morti per malattia

La Grande Guerra ha causato innumerevoli sofferenze umane non solo per quanto accadeva nelle trincee e sui campi di battaglia, ma anche per le numerose patologie che si sono manifestate durante il periodo bellico sotto forma di gravi traumi e di malattie infettive diffuse tra le truppe e la popolazione civile. Nonostante il forte incremento della Sanità militare (il personale medico passa dalle 800 unità del 1914 alle 17 mila del 1918), spesso i medici militari si sono lamentati con gli alti comandi per gli scarsi mezzi a disposizione per la cura delle malattie rispetto all'impegno profuso nella cura delle ferite da arma da fuoco che sono state inferiori rispetto ai casi di malattia: su 12.830 referti d'invalidità il 33 per cento essa è stata causata da proiettili di grosso calibro, il 12 per cento da proiettili di piccolo calibro e solo lo 0,5 per cento da arma bianca. Al contrario, molto più elevato è stato il numero di militari affetti da gravi malattie che hanno avuto esiti invalidanti a causa di congelamento, autolesionismo, aggressivi chimici, cancrena gassosa che spesso ha reso necessaria l'amputazione degli arti.

Tra le cause più frequenti di morte o d'invalidità sono da collocare le varie malattie infettive, per la cui cura non vi erano a disposizione i farmaci antibatterici. Soprattutto la lunga permanenza delle truppe nelle trincee è stata all'origine delle epidemie di dissenteria batterica, tifo addominale, tifo petecchiale, scabbia, tigna, meningite cerebro-spinale, colera, malaria, tracoma, difterite. La sanità militare ha dovuto pertanto allestire apposite strutture per la prevenzione e l'isolamento come le stazioni di disinfezione e disinfestazione soprattutto contro il *pediculus vestimenti*, gli ospedali contumaciali, i lazzaretti, i dispensari anticeltici per la cura delle malattie veneree. Durante la Grande Guerra un vero flagello sociale è stata la tubercolosi che ha causato una rilevante mortalità determinata da una maggiore recettività, perché le truppe al fronte e la popolazione civile presentavano ridotte difese organiche e maggiori occasioni di contagio. Per fronteggiare e circoscrivere la malattia si è allora proceduto alla creazione di dispensari e sanatori, anche se un'efficiente organizzazione sanitaria si è avuta solo nel secondo dopoguerra.

2. L'epidemia della Spagnola

Come se non bastassero le uccisioni, le ferite, le mutilazioni e le varie malattie che colpivano militari e civili nel marzo

1918 scoppia la Spagnola, una pandemia che tra il 1918 e il 1920 contagia circa 500 milioni di persone con un numero di vittime che si aggirano intorno ai 100 milioni corrispondente al 3/5 per cento della popolazione mondiale (dati rilevati da *1918 Influenza: the Mother of All Pandemics*, 2006). La pandemia provocò anche vittime illustri come il grande sociologo Max Weber, il pittore Egon Schiele, il poeta Guillaume Apollinaire.

La malattia si diffonde in tutti i continenti (unica eccezione l'isola di Marajo nell'estuario del Rio delle Amazzoni), per cui molti governi proibiscono assembramenti pubblici e fanno seppellire i morti in fosse comuni. L'influenza spagnola – secondo lo storico Marco Severini – “venne così chiamata perché nella generale censura del periodo bellico della prima guerra mondiale furono solo i giornali spagnoli, all'epoca neutrale, a darne notizia; in alcuni Paesi se ne parlò come di un'epidemia circoscritta alla sola Spagna”. Si ipotizza che il ceppo virale abbia avuto origine in un allevamento di polli e suini del Kansas, dove si sono avuti i primi casi e i primi decessi; poi la malattia si è diffusa in tutti gli Stati Uniti ed è arrivata in Europa al seguito delle truppe statunitensi.

A causa delle precarie condizioni igienico-sanitarie dei milioni di soldati stipati nelle trincee e nelle retrovie, si è avuta una diffusione esponenziale del virus che ben presto ha aggredito anche la popolazione civile. Purtroppo la medicina del tempo non è stata in grado di trovare efficaci rimedi terapeutici tali da ridurre notevolmente il numero dei decessi, senza contare che molte morti sono state causate dalle infezioni che hanno aggredito gli organismi indeboliti dal virus. A causa delle diverse condizioni igieniche, sanitarie e alimentari, la pandemia non ha causato lo stesso numero di vittime nei vari Paesi europei: per esempio, la malattia, pur uccidendo molti soldati italiani, ha colpito con maggiore virulenza l'esercito austro-ungarico, provocando circa due milioni di morti con un'incidenza di mortalità quasi tripla rispetto all'Italia e la principale causa di quest'anomalia è stata la carenza alimentare verificatasi negli Imperi centrali sottoposti al blocco navale, che ha impedito un regolare afflusso di rifornimenti.

3. L'impiego bellico di gas micidiali

I gas usati a scopi bellici hanno avuto origine dalle ricerche condotte in Germania su nuovi tipi di fertilizzanti destinati ad aumentare una produzione agricola capace di fronteggiare le richieste alimentari di una società in rapido sviluppo. Il chimico Haber, che aveva conquistato una vasta fama per queste sue ricerche, viene chiamato a Berlino per dirigere l'Istituto “Kaiser Wilhelm”, uno dei maggiori centri scientifici per la

ricerca nel campo della chimica fisica e dell'elettrochimica. Nel 1914, allo scoppio della prima guerra mondiale, Haber sceglie, a differenza del suo collega Albert Einstein, la strada del nazionalismo militarista e dichiara di essere favorevole alla guerra nella convinzione che la scienza debba porsi al servizio dell'umanità in tempo di pace, ma debba servire la patria in tempo di guerra. Nel settembre 1914 egli firma, insieme con altri 92 scienziati, la *Proclamazione del mondo civilizzato*, nella quale si legittima il nazionalismo tedesco, si difende l'invasione del Belgio e si negano le violenze compiute dalle truppe tedesche. Nei laboratori di Haber, oltre a produrre diversi esplosivi che garantiranno l'autonomia dell'esercito tedesco durante il blocco navale imposto dalla Gran Bretagna, sono messe a punto le armi chimiche per conto della Sezione chimica del Ministero della Guerra nell'assurda convinzione che queste armi avrebbero accelerato la fine delle ostilità e fatto, risparmiare milioni di vite umane. Haber non solo si dedica alla scoperta di gas letali

ma, con i gradi di capitano, dirige di persona il primo impiego di gas fosgene (composto di cloro e fosforo) avvenuto a Ypres in Belgio il 22 aprile 1915. Quel giorno i tedeschi lanciano 5.700 bombe con 168 tonnellate di gas al cloro, che in dieci minuti provocano la morte di 50 mila soldati tra atroci sofferenze. Ypres ha segnato la prima tragica tappa dell'uso di gas da parte di entrambi gli schieramenti, provocando morte e invalidità permanenti, tanto che la moglie di Haber, Clara Immerwahr, sconvolta dagli avvenimenti si toglie la vita con la pistola del marito. Finita la guerra, Haber torna a Berlino a dirigere l'Istituto di chimica fisica e vi rimane fino al 1933, quando è costretto a dimettersi e a lasciare la Germania a causa delle leggi antisemitiche promulgate dal nazismo. Il 12 luglio 1917 i tedeschi usano, sempre a Ypres, una nuova sostanza vescicante e urticante a base di etilene e cloruro di zolfo, che diviene tristemente famosa con il nome di iprite, chiamata dai soldati anche "gas mostarda" a causa del suo forte odore di senape.



Fig. 1 - Manifesto di propaganda con cieco di guerra.



Fig. 2 - Ottobre 1918. Membri della Croce Rossa americana trasportano malati di Spagnola.

Da parte sua il British War Office incarica alcuni scienziati di produrre sostanze tossiche e di studiarne gli effetti per mettere a punto maschere antigas efficaci sempre con la convinzione che i gas sarebbero stati più "umani" delle pallottole.

Quando sono stati lanciati la prima volta i gas, i francesi, gli inglesi e gli stessi tedeschi sono assolutamente impreparati a fronteggiarli per la mancanza di maschere protettive. Le prime maschere realizzate sono molto rudimentali e spesso non funzionavano, non si possono portare per più di mezzora e provocano spesso fuoriuscita di sangue dal naso, per cui si suggerisce ai soldati di infilarsi un pezzo di pane bagnato in bocca e di coprirsi il viso con un fazzoletto inzuppato in mancanza di acqua con la propria urina. In seguito arrivarono i primi modelli di maschera di garza che ha all'interno un tampone di cotone imbevuto di sali alcalini. I francesi inventano le maschere in tela a forma di cappuccio, ma sono i tedeschi a produrre le maschere migliori (poi imitate da tutti gli altri), perché sono dotate di un filtro per l'aria a base di sostanze chimiche e hanno delle lenti di vetro per proteggere gli occhi, quando si è scoperto che i gas possono provocare danni irreversibili alla vista. La pericolosità dei gas viene messa in evidenza in tutta la sua gravità nell'immediato dopoguerra, per cui nella Conferenza di Washington del 1922 si stabilisce il divieto d'impiegare gas tossici a scopi bellici.

Sotto il profilo scientifico si preferisce usare, al posto della

comune dicitura di "gas asfissianti", la denominazione di sostanze aggressive che potevano essere gassose, liquide o solide. Gli aggressivi gassosi a temperatura ordinaria potevano essere lanciati sotto forma di nubi, quelli liquidi o solidi dovevano essere lanciati per mezzo di proiettili di varia grandezza da lanciati a mano, con cannoni, lanciagranate, oppure lasciate cadere da aeroplani. L'aggressivo liquido era il più pericoloso perché, una volta sparso sul terreno, resisteva a lungo ed esercitava la sua azione caustica sugli uomini che lo toccavano. Le sostanze gassose erano lanciate sotto forma di nubi per mezzo di un tubo di piombo spinto fuori dal parapetto della trincea; il lancio poteva avvenire solo in condizioni favorevoli di vento che doveva spirare in direzione del nemico, ma era sufficiente un cambio di direzione del vento, perché la nube tornasse indietro colpendo chi l'aveva lanciata.

Per il loro specifico impiego militare le sostanze aggressive erano suddivise in due categorie: gli aggressivi fugaci o labili (cloro, fosgene, acido cianidrico, ecc.) che si diffondevano in breve tempo nell'atmosfera, perdendo presto il grado di concentrazione necessario per provocare danni alle persone; gli aggressivi permanenti o persistenti (iprite) che resistevano all'azione dell'acqua e che restavano a lungo nell'aria e sul terreno, rendendo inabitabile per diverso tempo la zona colpita. Queste sostanze erano studiate per esercitare un'azione



Fig. 3 - Protesi per mutilati.



Fig. 4 - Mutilato di guerra reinserito nell'industria.

velenosa letale, oppure per provocare danni alle pelle, ai polmoni, agli occhi in modo da rendere un soldato non idoneo al combattimento. Sulla base della loro azione fisiologica, le sostanze aggressive provocavano effetti asfissianti o soffocanti, quando colpivano l'apparato respiratorio; tossici, quando attaccavano i centri funzionali dell'organismo; lacrimogeni, quando colpivano le mucose dell'occhio impedendo la vista temporaneamente o in modo permanente; starnutatori o vomitivi; vescicatori o caustici, quando avevano un'azione irritante soprattutto sulla pelle, producendo infiammazioni e piaghe difficili da guarire.

La sintomatologia di avvelenamento da gas era varia sia in base alla loro concentrazione e natura, sia al tempo di durata dell'esposizione dell'individuo, per cui si poteva avere una sindrome acutissima o fulminante tale provocare la morte del soggetto colpito; una forma acuta che si manifestava con tosse lacerante ed estenuante, espettorazione sanguigna, spasmo respiratorio, cianosi, temperatura elevata, cefalea e, nel caso la crisi venisse superata, gli individui rimanevano per molto tempo anemici, diseptici, con segni d'irritazione delle vie respiratorie; una forma lenta e benigna che provocava una semplice bronchite. Gli individui esposti ai gas presenta-

vano alterazioni dell'apparato respiratorio riconoscibili anche a distanza di molti anni, potevano diventare enfisematosi o soggetti a bronchiti croniche, a congestioni polmonari recidivanti, per cui essi venivano a trovarsi in una condizione d'invalidità permanente.

4. Il dramma di mutilati e invalidi

L'Italia nella Grande Guerra ha avuto un milione di feriti tra i quali 500 mila mutilati, circa 75 mila invalidi, 1940 ciechi, 3260 muti, 6740 sordi. Fin dall'inizio la medicina militare si è trovata di fronte un numero elevato di mutilati, perché i chirurghi di guerra sono stati costretti a fronteggiare traumi e ferite con gli strumenti e le tecniche del tempo, ricorrendo soprattutto alle amputazioni per poi affinare strada facendo le loro tecniche, aprendo addirittura nuovi orizzonti alla chirurgia ricostruttiva e plastica.

La situazione più grave, oltre a quella dei ciechi di guerra, è stata quella dei 5440 mutilati al volto, colpiti da proiettili e schegge con ferite che non solo deturpavano la fisionomia, ma impedivano la masticazione, rendevano difficile la respirazione, toglievano la parola. Da parte delle istituzioni ci è stata la tendenza a tenere il più possibile nascoste queste



Fig. 5 - Maschera antigas italiana.



Fig. 6 - Maschera antigas tedesca.

persone che, a causa di una condizione mostruosa, erano la testimonianza vivente di quanto orribili potessero essere le conseguenze della guerra, per cui nei casi più gravi questi soggetti sono stati dati addirittura per dispersi.

Questi feriti, che dovevano sopportare atroci sofferenze, sono stati sottoposti a una lunga e dolorosa serie di interventi ricostruttivi. Un contributo di fondamentale importanza è stato fornito dall' Ospedale Rizzoli di Bologna, nel quale hanno operato Arturo Beretta e Cesare Cavina, due grandi chirurghi che sono diventati i pionieri della chirurgia maxillo-facciale e plastica, gli inventori di tecniche chirurgiche poi riprese da altri ospedali italiani ed europei.

Arturo Beretta (1876-1941) si era laureato in medicina a Bologna per poi dedicarsi allo studio delle malattie della bocca e dei denti, perfezionando la sua preparazione presso istituti specializzati in Svizzera, Francia, Germania e Inghilterra. Nel 1912 aveva ottenuto l'incarico nell'Università di Bologna, dove era diventato ordinario nel 1918; l'anno successivo aveva creato l'Istituto clinico per le malattie della bocca che poi divenne l'Istituto di clinica odontoiatrica. Durante la prima guerra mondiale, quando si era presentata la necessità di cure ricostruttive riguardanti la chirurgia sto-

matologica e maxillofacciale, Beretta ha organizzato e diretto il Centro stomatologico territoriale di Bologna, compiendo complesse operazioni di chirurgia plastica del viso e inventando una speciale maschera buccofacciale.

Cesare Cavina (1888-1935) si era laureato in medicina nel 1912 nell'Università di Bologna, conseguendo la specializzazione in odontoiatria e diventando assistente della clinica odontoiatrica di Bologna. Allo scoppio della prima guerra mondiale era stato assegnato al reparto stomatologico dell'ospedale militare bolognese, dove acquisì una preziosa esperienza sulla traumatologia maxillo-facciale di origine bellica. Convinto che i migliori risultati si sarebbero potuti ottenere con interventi specialistici eseguiti tempestivamente e correttamente, aveva chiesto e ottenuto di essere inviato in prima linea. Nel 1916 ha avuto inizio il suo lavoro presso una Sezione di sanità sulla linea del Carso, poi nella Quinta Sezione Chirurgica d'Armata. Questo periodo di servizio gli è servito per arricchire le sue competenze chirurgiche sotto il profilo teorico-pratico, eseguendo numerosi e delicati interventi di chirurgia plastica per ripristinare delle condizioni di funzionalità dei feriti al volto e per mitigare l'orrore di quelle deturpazioni facciali. Per la sua opera professionale

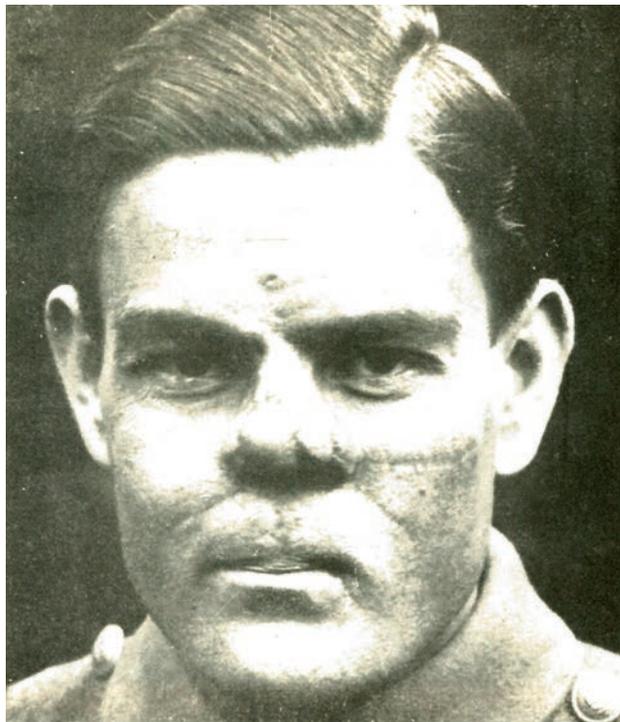


Fig. 7 - Ricostruzione del naso e del labbro superiore con tessuti della fronte e delle braccia.



Fig. 8 - Ricostruzione del naso con tessuti delle cosce e della fronte.

egli è stato decorato con la Croce di guerra al merito e con la Medaglia di bronzo al valor militare.

La storica Barbara Bracco, in un recente volume intitolato *La Patria ferita. I corpi dei soldati italiani e la Grande Guerra* (Giunti, Firenze, 2013), ha affrontato il tema degli invalidi e dei mutilati, che sono il prodotto di quella che lei definisce "la Grande Guerra come apocalisse della modernità", una vera e propria "catastrofe del corpo...un trauma anatomico" che ha causato rilevanti conseguenze sul piano sociale, psicologico e politico. La Bracco in una parte del suo lavoro descrive sia l'esperienza corporea della guerra e delle mutilazioni subite dai combattenti, sia il ruolo fondamentale che hanno avuto i medici nella cura e nella ricostruzione del corpo del soldato. Attraverso numerose testimonianze di medici militari, l'autrice sottolinea come i sanitari siano stati i protagonisti assoluti nell'individuare quali soldati simulavano e quali soffrivano atrocemente; nel decidere quali corpi dovevano essere salvati e quali erano da abbandonare alla morte; nello scegliere tra l'amputazione demolitrice o l'intervento riparatore. La classe medica è uscita dalla guerra socialmente e professionalmente rafforzata e tutta la comunicazione sociale e parascientifica ha finito per esaltare le capacità demiurgiche del chirurgo sulla linea del fronte e nelle retrovie: i medici hanno ricostruito volti e arti, sostituito pezzi del corpo distrutti, inventato soluzioni funzionali alla perdita degli organi interni, restituito socialità e ridato una forma umana a corpi ridotti a brandelli, a volti resi irrecognoscibili attraverso interventi d'avanguardia.

La tragedia dei soldati "senza volto" ha richiamato l'attenzione d'importanti artisti e operatori sociali. Nel 1924 lo scrittore anarchico tedesco Ernest Friedrich (1894-1967) ha pubblicato il volume *Guerra alla Guerra. 1914-1918: scene di orrore quotidiano* (Oscar Mondadori, Milano, 2004) con il quale ha voluto rivelare al mondo il vero e terribile volto del primo conflitto mondiale, raccogliendo una serie di terrificanti, sconvolgenti e commoventi fotografie sugli orrori della Grande Guerra commentate da brevi ma significative didascalie in inglese, francese tedesco. Queste foto raffigurano città distrutte, corpi di soldati caduti, uomini impiccati e torturati, feriti, invalidi e mutilati, ma in particolare presentano un'impressionante galleria di volti resi mostruosi dalle ferite riportate. Il volume si apre con un manifesto indirizzato *All'umanità intera*, nel quale si denunciano gli orrori bellici, si vogliono smascherare le bugie sui "campi dell'onore, sulla "morte eroica", sulla "Patria", si denunciano i guerrafondai e i profittatori della guerra, si esaltano i valori del pacifismo internazionale. Allo stesso periodo e allo stesso clima culturale appartiene la tragedia *Gli ultimi giorni dell'umanità* dell'austriaco Karl Kraus (1874-1936), un'opera

in cinque atti, un prologo e un epilogo che rappresenta il più vasto, doloroso e sarcastico affresco della Grande Guerra. Nel rappresentare le responsabilità politiche, civili e militari che hanno portato a questa immensa carneficina, Kraus non trascura il tema del dolore fisico, scegliendo come suo luogo deputato l'ospedale militare (atto quarto, scene 13[^] e 41[^]; atto quinto, scena 35[^]), dove sono raccolti militari feriti di ogni grado, ciechi, invalidi e mutilati e moribondi. Nell'epilogo un soldato morente denuncia l'orrore della guerra che paragona a un mare di sangue e di lacrime: "Sii maledetto, o Kaiser! La tua mano/sento, che è notte, patria e veleno,/puzza di peste e d'ogni perdizione.../Sii maledetto, e la tua discendenza/nel sangue anneghi, ce n'è a sufficienza!/ Ho una madre tedesca e muoio, io,/teste contro di te davanti a Dio!". Gli fa da controcanto il *Coro delle Iene* che intona il suo sadico inno al valore della guerra, mentre dall'alto dei cieli discende la voce di Dio che dice "Io non l'ho voluto".

Nel celebre romanzo *L'amante di Lady Chatterly* (1928) di David Herbert Lawrence gli effetti devastanti della Grande Guerra finiscono per incidere sui rapporti matrimoniali di Sir Clifford Chatterly e di sua moglie Costance Reid. I due giovani (lei ha 23 anni e lui 29) si sposano nel 1917 durante una licenza dell'ufficiale che riparte subito nelle Fiandre, dalle quali ritorna sei mesi dopo con il corpo a pezzi. In due anni di cure e di operazioni i medici ricostruiscono il suo corpo e lo restituiscono alla vita quotidiana, ma il giovane è completamente paralizzato dai fianchi in giù e può muoversi solo con una sedia a rotelle. Nonostante indossi abiti eleganti, cravatte alla moda e mostri un'apparente gioia di vivere, Clifford nasconde nell'intimo la sofferenza del paralitico che la guerra ha storpiato per sempre, subisce il dolore di non poter mai avere dei figli; inoltre l'aver visto così da vicino la morte, gli ha lasciato l'orgoglio del sopravvissuto, ma anche una totale insensibilità, avendo bruciato la sua capacità di provare dei sentimenti.

Un maestro del *noir*, il francese Pierre Lamaitre, ha vinto il Premio Goncourt 2013 con *Ci rivediamo lassù*, un grande romanzo storico che, sulla base di un'accurata documentazione, ricostruisce le vicende del dopoguerra francese a partire dal novembre 1918. Al ricordo delle devastazioni, delle morti, delle distruzioni sul campo di battaglia si aggiunge quella devastazione dei rapporti umani che ha provocato drammi familiari, inciso su amicizie e rapporti di potere politico ed economico, prodotto corruzione e tradimenti. Le vicende dei protagonisti, legati tra loro da vicende di sangue e matrimoni s'intrecciano in una Parigi in cerca di pace e di normalità in un continuo incrociarsi di destini: un ufficiale nella trincea manifesta già la sua sfrenata ambizione di entrare nelle stanze del

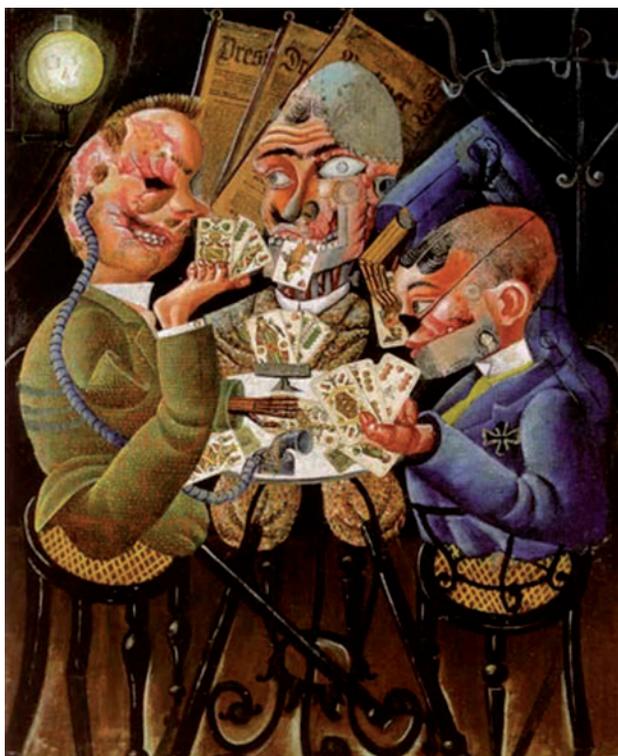


Fig. 9 - Otto Dix. I giocatori.

potere politico fino a compiere un gesto infame al quale assistono due soldati; l'ufficiale tenterà in tutti i modi di eliminare questi scomodi testimoni che cercheranno in ogni modo di sopravvivere alle minacce del loro nemico, dopo avere pagato alla guerra un prezzo altissimo sia nel corpo (mutilazioni e deturpazioni) sia nella mente (uso di droghe e psicosi). C'è poi la tragedia di un padre che cerca di recuperare attraverso la memoria un rapporto col figlio che crede morto, mentre lui è tornato dal fronte completamente sfigurato, per cui nasconde la faccia sfigurata dietro una maschera e vive sotto una falsa identità. Si tratta dunque di un romanzo, costruito sulle macerie della Grande Guerra, che riassume il senso macabro e profondo del Novecento, un secolo caratterizzato da una serie di carneficine industrializzate, riuscendo a dimostrare che non c'è *noir* più grande della storia.

Sono diversi gli artisti che sono stati attratti dal tema delle mutilazioni di guerra come nel caso del pittore espressionista tedesco Otto Dix che, arruolatosi volontario nell'esercito germanico, ha vissuto in prima persona il dramma bellico e ha creato la più potente rappresentazione visiva della Grande Guerra con una serie di opere che trasudano orrore e rifiuto per la violenza bellica. In particolare, Dix ha dipinto nel 1920

una trilogia formata da due quadri intitolati *Dedicato ai miei compagni* e *Storpi di guerra*, mentre il terzo ha come titolo *Giocatori di skat* e rappresenta tre reduci impegnati nel gioco, tre personaggi grotteschi caratterizzati da orribili mutilazioni di guerra: il primo a sinistra ha il volto sfigurato ed è privo di un orecchio (si serve di una trombetta acustica poggiata sul tavolo); l'uomo al centro ha sul cranio una placca di metallo, ha una mandibola e un orecchio di metallo, l'occhio sinistro di vetro, è privo delle gambe e delle braccia, per cui tiene le carte con la bocca; il terzo a destra non ha più la parte inferiore del corpo, ha una mandibola di metallo e al posto del braccio destro ha una protesi di legno.

Il tema delle mutilazioni e delle ferite subite durante la prima guerra mondiale è affrontato nel documentario *Oh! Uomo* (2004) dei registi Yervant Gianikian e Angela Ricci Lucchi che hanno così completato una trilogia formata da *Prigionieri della guerra 1914-1918* e *Su tutte le vette è pace*. Il film, prodotto dal Museo storico di Trento e dal Museo Storico della Guerra di Rovereto, è stato realizzato attraverso la ricerca e l'assemblaggio di rarissimo e inedito materiale di repertorio scovato dagli autori negli archivi italiani, austriaci e russi. Questi reperti in bianco e nero, usati per mostrare quali barbari effetti abbia avuto la guerra provocando mutilazioni e deformazioni assurde e dolorose, sono stati montati e suddivisi in quattro capitoli: la vittoria del 1918 celebrata con la retorica delle parate; i bambini nel 1919; il corpo dei bambini nel 1921; il corpo dei soldati. I due registi hanno estratto i fotogrammi, li hanno virati, hanno usato il rallenty, i vari campi di ripresa e il dettaglio per comporre delle sequenze che narrano la miseria, le sofferenze, le deformazioni e la morte provocate dalla guerra. Con la freddezza di chi è abituato a fare una critica storica e sociale di una realtà costituita da bambini affamati e deformati, da corpi menomati, da volti deturpati, esseri umani che nascondono, dietro la loro carne martoriata, le ferite dell'anima, senza cadere mai nella retorica, ma con la capacità di trasmettere un forte senso civico e morale dall'alto valore educativo attraverso questa tormentata materia.

Fonti bibliografiche

- 1) M. Bagnoli, *Milano 1915-1918. Manifesti di Guerra*, Comune di Milano, 1978
- 2) N. Della Volpe, *Esercito e propaganda nella Grande Guerra*, Ufficio Storico dell'esercito, Roma, 1989
- 3) Rivista *Focus Storia Collection Mondadori*, Milano
- 4) E. Fridrich, *Guerra alla guerra*, Mondadori, Milano, 2004
- 5) D. Eolf Dieter, *L'espressionismo tedesco 1909-1923*, Bompiani Milano, 1960

Uno e 7 Per un' intelligenza pedagogica del sociale

*Ho conosciuto un bambino che era sette bambini.
Abitava a Roma, si chiamava Paolo
e suo padre era un tranviere.
Però abitava anche a Parigi, si chiamava Jean e suo
padre lavorava in una fabbrica di automobili.
Però abitava anche a Berlino, e lassù si chiamava
Kurt, e suo padre era un professore di violoncello.
Però abitava anche a Mosca, si chiamava Juri, come
Gagarin, e suo padre faceva
il muratore e studiava matematica.
Però abitava anche a Nuova York, si chiamava
Jimmy e suo padre aveva un distributore di benzina.
Quanti ne ho detti? Cinque. Ne mancano due:
uno si chiamava Ciù, viveva a Shanghai e suo padre
era un pescatore; l'ultimo si chiamava Pablo, viveva a
Buenos Aires e suo padre faceva l'imbianchino.
Paolo, Jean, Kurt, Juri, Jimmy, Ciù e Pablo erano
sette, ma erano sempre lo stesso bambino che aveva
otto anni, sapeva già leggere e scrivere e andava in
bicicletta senza appoggiare le mani sul manubrio.
Paolo era bruno, Jean biondo, e Kurt castano, ma
erano lo stesso bambino. Juri aveva la pelle bianca,
Ciù la pelle gialla, ma erano lo stesso bambino.
Pablo andava al cinema in spagnolo e Jimmy in
inglese, ma erano lo stesso bambino, e ridevano nella
stessa lingua. Ora sono cresciuti tutti e sette, e non
potranno più farsi la guerra, perché tutti e sette sono
un solo uomo.*

(da Favole al telefono, di Gianni Rodari)

Questi appunti muovono da alcuni elementi di riflessione già esposti in precedenza (*), incentrati sul tema della tolleranza e sul proposito di spingersi oltre questo obiettivo minimo, seguendo un richiamo radicale alla dimensione non identitaria dell'umano e un approccio relativizzante delle culture.

Alla luce dei recenti episodi di follia terroristica sembra delinearsi un trend rispetto al quale già il "tollerare" l'alterità evitando l'esplosione di manifestazioni distruttive potrebbe apparire un traguardo provvisoria-

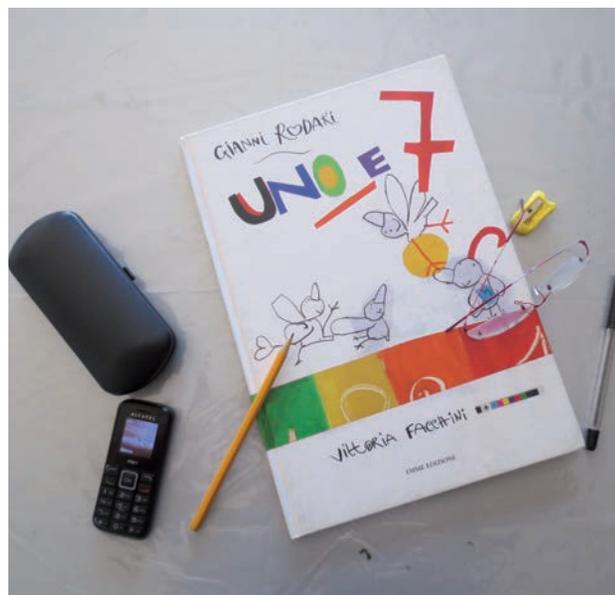


Fig. 1 - Rodari G., Uno e 7, Edizioni EL, San Dorligo della Valle (TS) 2004 (testo tratto da Favole al telefono).

mente più che desiderabile, accogliendo magari l'invito di Lorenza "ridirezionare" le pulsioni del Thanatos verso oggetti diversi e scopi umanamente non catastrofici, come per esempio l'agonismo sportivo, o l'"accanimento" nello studio e nella ricerca scientifica, o ancora la "violenza" condivisa delle passioni amoroze, tutte fenomenologie in cui l'aggressività risulta incanalata verso finalità non deleterie, anzi spesso portatrici di bellezza, di promozione personale e sociale.

Eppure anche in un quadro di diffidenza e di paura diffusa può emergere un approccio in grado di concepire ogni essere umano nella sua valenza originaria di "non identità", cioè di appartenenza ad una comune e più intima dimensione antropologica, primaria in quanto antecedente rispetto ad una sua identificazione con i linguaggi delle multiformi oggettivazioni sociali (appartenenze esclusive, status e ruoli istituzionalizzati, imperativi sistemici, ritualità prescrittive e così via...).

E' questo il senso della sfida antropologica. Chiaramente più difficoltosa, quasi improbabile, se riferita a individui e gruppi già pesantemente socializzati; a maggior ragione se le culture di riferimento risultano impermeabili al dialogo. Ma altrettanto necessariamente praticabile, soprattutto nei confronti delle nuove generazioni. A partire dalla prima infanzia, in cui la



Fig. 2 - Manzi A., *Il mondo è la mia patria* (corso di letture per le classi della scuola elementare), AVE, Roma 1966.

mente assorbe attivamente le stimolazioni ambientali, e forma i primi schemi cognitivi di rappresentazione del mondo. E' lì che è possibile costituire configurazioni fondate sul senso della cooperazione e della solidarietà, su competenze di elaborazione e di gestione delle situazioni conflittuali, su uno stile improntato all'attenzione per l'altro e alla cura.

I bambini sono tutti uguali, gli stessi bisogni elementari, la stessa "curiosità della ricerca", il medesimo senso del gioco. Li differenziano i linguaggi sociali, le parole elementari che hanno appreso sin dai primi anni di vita, la mano adulta che li ha condotti durante i primi passi. Così come espresso in modo semplice e suggestivo da Gianni Rodari in una delle sue Favole al telefono (Fig. 1), edita successivamente sotto forma di albo illustrato, in cui sono presentati sette bambini (ma in realtà potrebbero essere milioni), ciascuno dei

quali appartenente a forme sociali di vita lontane tra loro, diversi "fenotipi" culturali che esprimono un unico genoma, un solo uomo. In modo tale da non rendere neanche più pensabile che, una volta divenuti adulti, possano "farsi la guerra". Sarebbe come commettere una violenza contro se stessi, contro la propria stessa umanità.

C'è anche un altro testo, impresso nei nostri ricordi d'infanzia, un libro di lettura delle scuole elementari, il cui autore, non a caso, è il maestro Manzi (Fig. 2). Un invito a pensare che "non è mai troppo tardi" per coltivare "sogni pedagogici", utopie forse. Sulla copertina una bandiera trasparente, quasi a significare che i colori impallidiscono di fronte ad una struttura e a una normatività umana che, ancor prima di ogni rappresentazione simbolica, e di ogni connotazione politica o economica, è essenzialmente biologica e psichica e accomuna tutte le umanità. I colori delle bandiere potranno così costituire semplici indicatori di percorsi comuni, rappresentazioni iconiche di narrazioni condivise.

In un'ottica più elevata: narrazioni da condividere.

Riferimenti bibliografici

- 1) Fromm E., *Anima e società*, Mondadori, Milano 1996
- 2) Crespi F., *Contro l'aldilà*, il Mulino, Bologna 2008
- 3) Crespi F., *Imparare ad esistere. Nuovi fondamenti della solidarietà sociale*, Donzelli, Roma 1994
- 4) Remotti F., *Contro l'identità*, Laterza, Roma-Bari 2007
- 5) Bauman Z., *Paura liquida*, Laterza, Roma-Bari 2008
- 6) Lorenz K., *L'aggressività*, Il Saggiatore, Milano 2008
- 7) Anolli L., *La mente multiculturale*, Laterza, Roma-Bari 2006
- 8) Montessori M., *La mente del bambino*, Garzanti, Milano 195
- 9) Rodari G., *Favole al telefono*, Einaudi, Torino 1962
- 10) Rodari G., *Uno e 7*, Edizioni EL, San Dorligo della Valle (TS) 2004 (testo tratto da *Favole al telefono*)
- 11) Manzi A., *Il mondo è la mia patria* (corso di letture per le 5 classi della scuola elementare), AVE, Roma 1966
- 12) Grilli M., *La sfida antropologica. Oltre la tolleranza*, in C.Clemente e P.P.Guzzo (a cura di) *Sistemi sociosanitari regionali tra innovazioni e spendibilità. Esperienze e ricerche*, (Quaderni Cirkas, Vol. n.24, Università di Bari), Cacucci, Bari 2013
- 13) Grilli M., *Il peso delle parole*, in *Lettere dalla Facoltà n. 6-7-8*, 2009
- 14) Battaglia D., *Il sogno pedagogico*, in *Lettere dalla Facoltà n. 12*, 2009

MAURIZIO MERCURI

Corso di Laurea in Infermieristica
Polo didattico di Ancona
Università Politecnica delle Marche

Expo, un'esperienza entusiasmante per cento studenti

Una esperienza di grande valore secondo tutti i partecipanti. Mercoledì 10 giugno, su invito del Magnifico Rettore Prof. Sauro Longhi e del Presidente del Corso di Laurea in Infermieristica della sede di Ancona, Prof. Marcello D'Errico, 44 studenti del primo anno e 56 del secondo anno, accompagnati dai Direttori delle Attività Formative Professionalizzanti e da tre Tutor, si sono recati a Milano per visitare l'EXPO e partecipare al Forum Internazionale su alimentazione, stili di vita e longevità. La Regione Marche ha finanziato l'evento.

Le Marche partecipano all'EXPO con uno spazio affiancato al Padiglione Italia, con orgoglio, a detta del Coordinatore regionale per l'EXPO Milano 2015, dott. Raimondo Orsetti. La tematica è quella delle Marche come luogo ideale per vivere meglio. La nostra Regione si presenta al mondo con il tema della longevità, grazie ad un percorso virtuale i cui contenuti sono stati curati dal prof. Roberto Bernabei e dal sociologo Aldo Bonomi, con la scenografia di Giancarlo Basili. Tra le tematiche della mostra: la prospettiva di vita, l'arte, la spiritualità, la letteratura, la modernità, l'apertura alla storia dell'Adriatico, lo sviluppo economico senza fratture, le forme del lavoro e la qualità della vita in questo laboratorio territoriale di piccoli borghi e di città regione, nel più ampio spazio della Macroregione Adriatico Ionica. Il paesaggio territoriale, la buona alimentazione e lo stile di vita longeva vengono declinati nei quattro ecosistemi corrispondenti a "la vita lunga" è scienza, prospettiva, località e buone pratiche, che avvicinano la comunità marchigiana alle comunità più longeve del mondo.

La giornata è stata lunghissima ed entusiasmante. Partenza all'alba, siamo a Milano per le 10,30. Poi l'attesa all'ingresso, cordiale grazie agli organizzatori, per i tempi necessari ad

espletare i controlli di sicurezza (presenti lo stesso giorno il Premier Renzi e il Presidente Putin). Entrati dall'ingresso dedicato alle Marche, si va ad esplorare i padiglioni. Uno spazio architettonico impreveduto e maestoso. Cardo e Decumano infiniti, coperti da grandi tele, costituiscono l'accesso alle centinaia di forme tridimensionali e di spazi ideati dai Paesi del Mondo, come vetrine di pace e di scambio di conoscenze sul tema della terra e del cibo. Non avendo molto tempo a disposizione si è visitato l'esterno e qualche bel padiglione: il Marocco, dal mare al deserto;



Fig. 1 - L'intera delegazione Corso di Laurea in Infermieristica sede di Ancona ai cancelli dell'EXPO Milano 2015.



Fig. 2 - Il travestimento di alcuni studenti di Primo Anno nel Padiglione Marocco.

il Qatar, con un prezioso albero schermo all'interno di una spirale che ci fa scendere al piano terra ai Giardini del Corano; la Cina, con ampio corridoio a chiocciola, costruito come i quattro elementi, coperto da ombrellini parasole di carta, fino al cuore espositivo costituito da migliaia di candele luminose alte più metri: dalla collina cambiano i colori delle superfici di questi fantastici guerrieri: cavalli in corsa, immagini in movimento, come di vento. Abbiamo visitato il Brasile, con l'accesso costruito da reti di corda come ponti di liane. Alcuni studenti si sono spinti all'Au-

stria e alla Russia.

Dopo il pranzo libero si arriva poco prima delle 15.00 al Padiglione Italia, nelle sale che dal 29 maggio all'11 giugno sono state dedicate alla nostra Regione.

Lo spazio Marche all'EXPO è molto interessante, con canali virtuali incorniciati da preziosi stucchi bianchi. Lo stesso Rettore accoglie la nutrita delegazione di studenti della Facoltà di Medicina e Chirurgia, poi, nella sala attigua, una conferenza stampa presenta il progetto e il programma del pomeriggio. L'atmosfera è di gioiosa festa e di benvenuto.

E ora al Congresso in Palazzo Italia: Longevity is what we eat and...? Alle 15.00 precise il dott. Gatti, uno dei quattro Direttori Generali dell'EXPO, avvia i lavori. I relatori sono eccellenti: Roberto Bernabei sull'aspettativa di vita in crescita; Aldo Bonomi su vita, affetti e legami sociali per la longevità; Dan Buettner con un intervento in lingua inglese sulle Blue Zones, The older people of the world: why? Una ricca relazione sulle cinque aree del mondo in cui si vive più a lungo e più felici: Icaria (Grecia) Loma Linda (USA), Nicoya (Costa Rica), Olgiastro (Italia), Okinawa (Giappone). Gianni Pes illustra le caratteristiche della Zona Blu italiana. Infine le testimonianze di Yuri Chechi e Sydne Rome.

Il Forum termina alle 17.30 circa, un ricco "apericena", qualche acquisto e si riparte sulla via del ritorno sfiorando ampiamente la data del 10.

Un complimento è da estendere ai cento studenti che hanno partecipato all'evento: educati, puntuali, interessati, attenti e curiosi. Bravi ancora.

Una bellissima esperienza, apprezzata dagli studenti e dagli accompagnatori, una apertura al Mondo, ai suoi territori e ai suoi cibi, nuove conoscenze sulla salute, uno scambio di idee, un incontro meno formale tra i Direttori e Tutor del Corso di Laurea Infermieri e gli studenti e il desiderio/proposito di ritornare.



Fig. 3 - Dan Buettner che presenta la sua relazione.



Fig. 4 - Finiti i lavori, davanti all'albero della vita.



Questo numero di *Lettere dalla Facoltà* viene pubblicato grazie ad un illuminato e generoso contributo di Angelini Acraf Spa



All'interno:
particolare di un graffito
preistorico dove l'immagine
della mano compare non più come
impronta ma come disegno vero
e proprio, definendo
una nuova fase della scrittura
e quindi della comunicazione

(da I. Schwarz-Winklhofer,
H. Biedermann
"Le livre de signes et des symboles."
Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTÀ
Bollettino della Facoltà
di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica
delle Marche
Anno XVIII - n° 3
Maggio - Giugno 2015
Registrazione del Tribunale
di Ancona n.17/1998
Poste Italiane SpA - Spedizione in
Abbonamento Postale 70% DCB
Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci
Stampa Erbe Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale
Antonio Benedetti

Comitato Editoriale
Francesca Campolucci, Carlo Catassi, Andrea
Ciavattini, Fiorenzo Conti, Stefania Fortuna,
Loretta Gambini, Maurizio Mercuri, Giovanni
Muzzonigro, Giovanna Rossolini, Andrea
Santarelli

Redazione
Antonella Ciarmatori, Francesca Gavetti,
Maria Laura Fiorini
presimed@univpm.it

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli