



LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

LETTERA DEL PRESIDE

L'editoriale di questo numero è dedicato ad un tema di grande importanza per lo sviluppo della Facoltà, quello del futuro fabbisogno di Medici nel nostro Paese; è una realtà con cui è necessario confrontarsi ricercando soluzioni idonee per un problema che non può essere eluso. La Facoltà già da quest'anno ha incrementato il numero dei posti a disposizione dei corsi di laurea in Ostetricia e in Tecniche di Laboratorio Biomedico e riattivato il corso di laurea magistrale per Infermieri ed Ostetrici, rispondendo a motivate richieste regionali; similmente, pur di fronte alle enormi difficoltà che si incontreranno, non si sottrarrà all'impegno di adeguare il numero degli iscritti alla nuova domanda, secondo una attenta programmazione realizzata insieme alla Regione.

Ampio spazio in questo numero è dedicato al Risorgimento Italiano, nell'occasione del 150° anniversario dell'unità d'Italia, che la Facoltà ha voluto ricordare chiedendo ad Alberto Pellegrino, una delle voci più autentiche della cultura marchigiana, il racconto di storie di malati e di malattie collegate al periodo risorgimentale. Il documento oscilla tra letteratura e storia, tra figure nate nella mente di alcuni scrittori (*Il Dott. Antonio* di Giovanni Ruffini, *Il tamburino sardo* del *Cuore* di Edmondo De Amicis) ed altre che fanno parte della storia (Pietro Maroncelli ne *Le mie prigioni* di Silvio Pellico, Anita Garibaldi che muore nelle Romagne, Giuseppe Garibaldi ferito all'Aspromonte, la strana malattia che fu fatale a Camillo Benso Conte di Cavour); personaggi diversi ma tutti accomunati dall'identico amore per la libertà e per la patria, dalla generosità sino all'eroismo, dall'abnegazione fino al sacrificio; personaggi che vivono momenti altamente drammatici, ma anche poetici, vedi l'episodio della rosa che Maroncelli, in un tetro carcere, dona al chirurgo che l'ha salvato.

Desidero ora segnalare due importanti eventi formativi che realizzeremo nelle prossime settimane, il Convegno che annualmente la Facoltà promuove nell'ambito delle Scienze Umane, con l'obiettivo di far conoscere e valorizzare l'importante patrimonio culturale di questa regione, il nuovo ciclo, il dodicesimo della serie, degli Incontri di Scienza & Filosofia, ideato e organizzato da Fiorenzo Conti.

Nel Convegno di quest'anno, *Farmaci e Farmacie*, verranno presentati i risultati di una ricerca relativa alle origini e all'evoluzione di due industrie farmaceutiche marchigiane, la prima, Angelini, diventata ormai un colosso di dimensioni mondiali, l'altra, Russi, altrettanto prestigiosa ma presto travolta dalle vicende dell'ultima guerra; seguirà la presentazione di alcune delle antiche farmacie di tradizione nelle Marche e del loro corredo di vasellame artistico, per la maggior parte ora custodito in musei della nostra regione. La descrizione di alcune antiche ricette chiuderà questo importante Convegno, che sarà moderato da Armando Gabrielli e Salvatore Amoroso e vedrà quali relatori Walter Grassi e Stefania Fortuna nonché alcuni membri dell'Associazione culturale *Le Cento Città* che collabora con la Facoltà nella realizzazione di questi eventi.

Segue a pagina 47

EDITORIALE 2

Saprà la Facoltà medica far fronte alla imminente carenza di Medici?

di Alessandro Rappelli

150° ANNIVERSARIO DELL'UNITÀ D'ITALIA 5

Medicina e Risorgimento, tra storia e letteratura

di Alberto Pellegrino

VITA DELLA FACOLTÀ 15

Attività Didattica Elettive, 15 - Convegno Annuale della Facoltà, 19 - Scienza & Filosofia, 20

DOSSIER 21

Il dolore, immagini dall'arte, immagini dalla scienza

di Fiorenzo Conti, Fabrizio Benedetti, Leandro Provinciali, Claudio Caputi

DIGNITÀ DI STAMPA 29

Lo studio della malattia residua minima nella Leucemia Acuta

Mieloide non M3. L'esperienza del centro di Ancona

di Francesco Saraceni, Debora Capelli, Pietro Leoni

MEMORIA ED ATTUALITÀ DELLA MEDICINA 34

I quattro Cavalieri dell'Apocalisse

di Simona Magi, Pasqualina Castaldo, Vincenzo Lariccia, Salvatore Amoroso

FORMAZIONE PERMANENTE IN MEDICINA 40

Reumatologia

a cura di Walter Grassi

CONVEGNI 48

Sulla storia della corteccia cerebrale e funzioni cognitive



Saprà la Facoltà medica far fronte all'imminente carenza di medici?

Il grido d'allarme sulla carenza di medici che si verificherà nei prossimi anni è già stato lanciato dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici da almeno un paio d'anni. E' infatti noto a tutti che nel prossimo futuro il numero di neolaureati in Medicina e Chirurgia in Italia sarà largamente inferiore al numero di medici che, per raggiunti limiti di età, andrà in pensione.

Il fenomeno è facilmente spiegabile se ricordiamo quanto avvenne nelle nostre università all'inizio degli anni settanta quando, sull'onda demagogica sessantottina, si spalancarono le porte di tutte le facoltà a qualunque diploma secondario. La Facoltà di Medicina fu ovviamente fra quelle maggiormente prescelte da tantissimi giovani e, di conseguenza, a cominciare dalla seconda metà degli anni '70 le università sfornarono un'impressionante numero di giovani medici con conseguente massiccia loro immissione in tutti i settori, pubblici e privati, della sanità. Il fenomeno continuò fino alla metà degli anni ottanta quando, ormai ritenuta insostenibile tale inflazione di medici, fu introdotto nel 1986 il numero programmato (solito eufemismo per non aver il coraggio di parlare di numero chiuso). E' abbastanza facile dedurre che la stragrande maggioranza dei laureati nel 1975 abbia già oggi superato i sessant'anni e che quindi nei prossimi anni assisteremo ad un altrettanto massiccio esodo di medici dai ruoli sanitari. Secondo le recenti stime della FNOMCeO si prevede che entro il 2025 il 38% dei medici che oggi hanno dai 51 ed i 59 anni andrà in pensione. Sulla base dei dati anagrafici della classe medica attuale e dell'attuale numero programmato di iscritti alle Facoltà Mediche, nel 2025 saremo in deficit di oltre 70.000 camici bianchi!

Sebbene questi dati siano stati oggetto di numerose segnalazioni sia sulla stampa specializzata che laica, nulla di concreto si è mosso salvo l'invito del MIUR ad aumentare da quest'anno accademico del 10% il numero degli studenti iscrivibili alle Facoltà Mediche. Va considerato tuttavia che per laurearsi in Medicina sono necessari come minimo sei anni ai quali va aggiunto, nella più ottimistica previsione, un altro anno per acquisire l'abilitazione e per sperare di entrare in una scuola di specializzazione; considerato poi che per conseguire una specializzazione sono necessari 5 anni per le discipline mediche e dei servizi ed addirittura 6 anni per le specialità chirurgiche possiamo fin da ora

ALESSANDRO RAPPELLI

Professore Emerito di Medicina Interna
Università Politecnica delle Marche

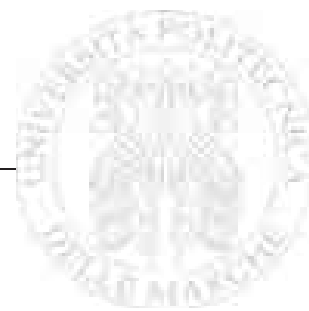
prevedere che un qualunque correttivo oggi del numero di iscritti alle Facoltà avrà efficacia non prima di 12-13 anni. Attualmente i posti messi a disposizione da tutte le Facoltà Mediche in Italia sono circa 7500 e, tenuto conto degli abbandoni, mediamente poco più di 6.200 degli iscritti giunge annualmente alla laurea. Il Ministero della Salute poi, di concerto con il MIUR, bandisce annualmente 5.000 posti per le Scuole di Specializzazione mentre circa 900 sono i posti disponibili per i corsi triennali di Medicina Generale. Sulla base di questi numeri non ci sono dubbi che incrementare di 700-800 posti le iscrizioni a Medicina da quest'anno sarà del tutto insufficiente a coprire il deficit di medici previsto dal 2018 in poi.

Quand'anche si decidesse, per pura ipotesi, di abolire il numero programmato ed aprire quindi massivamente le iscrizioni a Medicina, che tipo di medico potremmo laureare? Vogliamo metterci la coscienza in pace elargendo titoli di "dottore" a chiunque oppure riteniamo che sia indispensabile che il futuro dottore sappia veramente fare il medico? Credo che nessuno voglia mettere in dubbio che l'insegnamento della medicina non può limitarsi alle lezioni accademiche e che l'attività professionalizzante si debba svolgere in corsia.

A questo punto, però, ci dobbiamo chiedere se le cliniche universitarie nelle loro attuali dimensioni sarebbero in grado di accogliere e preparare adeguatamente un numero doppio o triplo di studenti. La risposta è ovviamente negativa se pensiamo che già oggi in molte cliniche universitarie la dotazione di posti letto e la consistenza del personale universitario sono già insufficienti a garantire un percorso formativo completo. Né è pensabile che in situazione di crisi economica come quella attuale si possano moltiplicare i posti letto e raddoppiare gli organici universitari. Quale soluzione allora? La più semplice sarebbe ovviamente quella di accogliere medici provenienti dall'Unione Europea dove, peraltro, in molti paesi con tradizioni accademiche e cliniche di prestigio come la Gran Bretagna, l'Olanda e la Germania si sta verificando un fenomeno analogo al nostro.

Sebbene sia impossibile trovare soluzioni che in tempi brevi ci consentano di essere totalmente autosufficienti, bisogna che comunque qualche misura venga presa almeno per cercare di limitare di dover ricorrere massicciamente all'importazione di medici formati in altri Paesi non solo dell'Unione Europea ma anche in Paesi extracomunitari.





Di fronte a tale situazione è comunque preoccupante constatare che nell'ambito della nostra attuale gestione della Sanità e dell'Università nessuno si preoccupi delle esigenze formative delle Facoltà di Medicina.

È pur vero che la normativa vigente, attraverso il Decreto Legislativo n.517 del 1999, prevede la costituzione di Aziende Ospedaliero-Universitarie integrate che dovrebbero avere come *mission*, accanto all'assistenza e con pari dignità, il venire incontro alle esigenze formative e di ricerca delle Facoltà di Medicina. Tuttavia queste Aziende Integrate appaiono "integrate" solo sulla carta dal momento che, in larghissima misura, vengono gestite né più né meno come le aziende ospedaliere pure e semplici. Anche i protocolli di intesa fra Regioni ed Università che dovrebbero regolamentare da un lato l'apporto delle Facoltà Mediche al Servizio Sanitario e, per converso, garantire all'Università la disponibilità di strutture cliniche e di personale sufficienti per un'adeguata formazione o sono largamente inadeguati oppure, sebbene contengano buoni propositi di "integrazione", restano in larghissima misura soltanto enunciazioni di principio non realizzate.

Basterebbe rileggere il DPCM 24 Maggio 2001 contenente le Linee Guida concernenti i protocolli d'intesa per constatare quanto siamo lontani dalla reale applicazione delle indicazioni emanate. L'art.1, ad esempio, si intitola "Partecipazione delle Università alla programmazione sanitaria" prevedendo che le stesse contribuiscano all'elaborazione dei piani sanitari regionali e, al comma 2, stabilendo che prima dell'adozione o adeguamento del piano sanitario le regioni acquisiscano formalmente il parere delle università sedi della Facoltà di Medicina.

Qualcuno dei miei colleghi universitari si ricorda di aver esaminato in Consiglio di Facoltà la bozza di Piano Sanitario e di aver quindi espresso su questo un parere formale? Io personalmente nei 24 anni di appartenenza alla Facoltà di Ancona (dei quali sei come Preside) non me ne ricordo. Ma quand'anche l'Università fosse stata formalmente consultata, magari soltanto a livello di vertice e quindi a mia insaputa, com'è possibile che in tutte le 314 pagine del Piano Sanitario 2007-2009 della Regione Marche non si parli mai della Facoltà di Medicina se non citandola marginalmente insieme ad altre come sede che ospita alcuni laboratori di ricerca nel campo della Medicina Molecolare?

Sempre il DPCM prima ricordato individua in tre posti letto per ogni iscritto al primo anno del corso di laurea (art. 3 comma 1) nonché in ulteriori posti letto in funzione degli ammessi al primo anno delle scuole di

Specializzazione (art.7 comma 3) la dimensione nel suo complesso delle strutture di degenza "a disposizione delle facoltà di medicina e chirurgia per lo svolgimento delle attività didattiche e di ricerca". Nella realtà anconetana, ma sono certo che ciò valga anche per moltissime altre sedi universitarie, nulla è stato fatto per individuare quali fossero le strutture da assegnare alla direzione universitaria e di stabilirne le dimensioni in base alle reali esigenze didattiche e di ricerca.

Da un rapido *excursus* sulla situazione dei rapporti fra Università e Sistema Sanitario in altre regioni il fenomeno è preoccupantemente diffuso. Fa eccezione la Proposta di Piano Sanitario 2006-2010 della Regione Piemonte ove un intero capitolo è dedicato all'Università con particolare attenzione alle esigenze formative dei futuri medici e degli specializzandi. In questa proposta si ipotizza la costituzione di "Ospedali di Insegnamento" come "modello integrato d'insegnamento clinico, di ricerca medica e di assistenza per il territorio che presuppone non l'omologazione dell'Ospedale all'Università o viceversa, ma un approccio integrato di assistenza, didattica e ricerca anche ai fini dell'economicità del sistema". Si potrà obiettare che anche in questo caso si potrebbe restare alla fase di enunciazione di buoni propositi senza una prospettiva reale di concreta realizzazione; è tuttavia già positivo che un Piano Sanitario affronti in dettaglio il problema a differenza di altri che lo ignorano completamente.

So per certo che a questo punto molti miei colleghi universitari, sentendo parlare di "Ospedale di Insegnamento", avvertiranno la preoccupazione che una soluzione di tal fatta si identifichi con lo scorporo del triennio clinico dal MIUR per affidarlo al Ministero della Salute consegnando, di fatto, ai colleghi ospedalieri il compito formativo clinico degli studenti. Io personalmente ritengo invece che l'Università non debba aver timore di coinvolgere altre figure professionali che l'affianchino nei processi formativi degli studenti e degli specializzandi.

Non dimentichiamo che per essere Docente Universitario (lo scrivo appositamente in maiuscolo) bisogna innanzitutto avere una statura scientifica di tutto rispetto e che un Docente Clinico deve saper unire la Didattica, la Ricerca e l'Assistenza in un tuttuno inscindibile. Il Professore Universitario medico di area clinica dovrà quindi indiscutibilmente continuare ad appartenere a tutti gli effetti ai ruoli accademici. Nulla vieta, tuttavia, che la didattica integrativa possa essere affidata ad altre figure professionali non necessariamente universi-



tarie. Già nell'ambito dei corsi triennali di area sanitaria la formazione professionale degli infermieri e delle altre figure sanitarie è affidata nelle corsie a professionisti del sistema sanitario nazionale senza che il mondo accademico si senta per ciò sminuito. E' altrettanto vero che nella docenza e nella formazione professionalizzante delle scuole di Specializzazione ci si avvale da molti anni, con soddisfazione, del contributo dei colleghi ospedalieri.

Bisogna, a mio avviso, compiere uno sforzo per saper coinvolgere i colleghi ospedalieri delle Aziende Integrate nell'attività formativa professionalizzante ed integrativa anche nel Corso di laurea in Medicina e Chirurgia. Per raggiungere questo obiettivo è però necessario superare ed abbandonare una volta per tutte quel dualismo e quella conflittualità "ospedalieri-universitari" che ha sempre rappresentato il principale ostacolo alla realizzazione pratica dei buoni propositi enunciati nelle varie riforme legislative. Sul versante ospedaliero, peraltro, non si può ipotizzare un coinvolgimento istituzionale dei colleghi dirigenti medici nella didattica professionalizzante senza un loro riconoscimento anche formale che abbia riflessi positivi non solo in termini di immagine e di carriera ma anche sul piano economico. Non sta a me qui proporre soluzioni sindacali che soddisfino pienamente i criteri di equità e giustizia né le modalità o le procedure di valutazione per affidare agli ospedalieri compiti didattici integrativi, ma se veramente si vuole assicurare ai futuri medici una formazione adeguata bisogna superare l'attuale situazione di contrapposizione e di disuguaglianze. Bisognerà poi che in termini di programmazione sanitaria le dimensioni e le dotazioni organiche delle strutture sanitarie destinate alla formazione del medico così come i volumi di attività sanitaria ed i relativi *budgets* tengano seriamente conto delle esigenze didattiche e di ricerca che in esse si devono svolgere in un'armonica coesistenza di personale medico dei ruoli universitari ed ospedalieri pur nel loro diverso ruolo istituzionale.

Anche se, tuttavia, con un colpo di bacchetta magica si potessero ampliare gli organici delle cliniche universitarie con l'assunzione di nuovi ricercatori questi bandi rischierebbero, con l'attuale situazione normativa, di andare deserti. Infatti, sebbene la giurisprudenza abbia sempre chiaramente sancito che gli universitari nello svolgimento dei compiti assistenziali hanno gli stessi diritti e doveri dei colleghi ospedalieri, la disparità economica di inizio carriera fra il ricercatore clinico ed

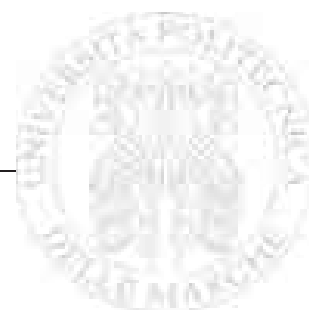
il dirigente medico ospedaliero è tale da rendere molto poco appetibile l'accesso ai ruoli universitari. Basti pensare che con l'applicazione rigida dell'art. 6 del Decreto Legislativo 517/99 un ricercatore universitario neo assunto in campo clinico riceverebbe a fine mese un netto di 1.200 euro a fronte almeno di 2.500 euro netti mensili di un neoassunto ospedaliero. Non stupisce che molti atenei in varie regioni abbiano tentato di applicare la norma con interpretazioni più elastiche proprio per evitare tali disuguaglianze ma inevitabilmente andando incontro a contenziosi giuridici, annullamento di delibere da parte dei TAR o del Consiglio di Stato. La realtà è che ci troviamo di fronte oggi in Italia, per quanto attiene il personale medico universitario, ad una vera e propria giungla retributiva. Se non si interviene rapidamente con una normativa giusta e facilmente applicabile in tutti gli Atenei sarà veramente difficile che un giovane medico, ancorché appassionato alla ricerca ed all'insegnamento, sia invogliato ad intraprendere la carriera universitaria. E' forse pensabile che una Facoltà Medica possa programmare il proprio futuro sperando di poter avviare alla carriera universitaria in campo clinico soltanto fortunati benestanti che si possano permettere di vivere decentemente con altre risorse?

Non dimentichiamo poi che i doveri istituzionali di un clinico universitario ricomprendono, oltre all'insegnamento ed all'assistenza, anche la ricerca. Quest'ultima in campo biomedico in Italia, malgrado le scarse risorse e le difficoltà gestionali, si colloca comunque ad un ottimo livello nello scenario internazionale per produttività e qualità scientifica e ciò si deve, in larga misura, all'entusiasmo ed all'abnegazione dei giovani ricercatori. Se non ci preoccupiamo oggi di offrire ai giovani delle attrattive decenti per un futuro accademico di soddisfazione andremo inevitabilmente incontro alla sterilizzazione delle Facoltà di Medicina.

Guardando al futuro, quindi, anche se sul piano dell'insegnamento clinico risolvessimo il problema della pratica professionalizzante con l'ausilio degli ospedalieri, rischieremmo di non avere in campo accademico un ricambio generazionale di qualità.

L'auspicio più accorato di chi, come il sottoscritto, ha dedicato tutta la vita professionale non solo all'esercizio dell'arte medica ma, con pari passione, anche all'insegnamento ed alla ricerca è che, al più presto, le autorità accademiche insieme ai gestori della cosa pubblica affrontino seriamente il problema prima che sia troppo tardi.





ALBERTO PELLEGRINO

Sociologo
S. Severino Marche (MC)

Medicina e Risorgimento, tra letteratura e storia

Il nostro Risorgimento è caratterizzato dalla presenza di un nutrito numero di opere letterarie che affrontano temi e figure risorgimentali. In alcune di esse è presente come protagonista o come figura di secondo piano un medico; del resto questo personaggio passa dalla raffigurazione letteraria alla realtà storica, basti pensare ai molti medici che hanno prestato il loro prezioso servizio sui campi di battaglia o negli ospedali militari al seguito dei vari eserciti impegnati nella varie guerre d'indipendenza, nella difesa della Repubblica Romana o durante la campagna dei Mille.

Le mie prigioni di Silvio Pellico

Silvio Pellico (1789-1854) è stata una delle personalità più in vista del nostro Risorgimento. Dopo un soggiorno a Lione nel 1807, rientra in Italia e si stabilisce a Milano, dove trova un posto d'insegnante di francese presso il Collegio Militare. Entra a far parte dei circoli letterari e patriottici milanesi e conosce Vincenzo Monti, Ugo Foscolo, Giovanni Berchet, Federico Confalonieri e Gian Domenico Romagnosi. Pellico si afferma come autore teatrale a partire dal 1813 con le tragedie *Laodamia*, *Eufemio da Messina*, *Francesca da Rimini* (il suo capolavoro), *Ester d'Engaddi*, *Iginia d'Asti*, *Gismonda da Mendrisio*, *Leoniero da Dertana*, *Erodiade*, *Tommaso Moro* e *Corradino*. Pubblica inoltre una raccolta di *Poesie* e il saggio *I doveri degli uomini* (1834).

Nel 1818/19 Pellico diventa direttore redattore della rivista *Il Conciliatore* e viene introdotto dall'amico Pietro Maroncelli nella Carboneria, ma il 13 ottobre 1820, insieme ad altri "federati", è

arrestati dalla polizia austriaca e condotto nella prigione dei Piombi di Venezia. Dopo un rapido processo il 21 febbraio 1820 viene emessa la sentenza che prevede la condanna a morte poi commutata in quindici anni di carcere duro nella Fortezza dello Spielberg a Brno in Moldavia, dove Pellico rimane per dieci anni fino al momento in cui ottiene la grazia imperiale. A seguito di questa esperienza egli scrive *Le mie prigioni* (1832) che diventano in breve tempo uno dei libri più famosi nel mondo. In questa autobiografia egli parla delle sue vicende personali, del suo lavoro di letterato, della sua conversione alla religione cattolica, dei rapporti con i carcerieri e con la giovane Zanze, figlia di una delle guardie. La popolarità di quest'opera è dimostrata non solo dalle numerose traduzioni straniere, ma anche dallo sceneggiato televisivo prodotto dalla Rai nel 1968 con la regia di Sandro Bolchi e una schiera di ottimi attori, fra cui Raoul Grassilli, Wanda Capodoglio, Arnoldo Foà, Tino Carraro, Roldano Lupi, Sergio Tofano, Fosco Giachetti.

Pellico si ammala nel 1823 per la scarsità di cibo e le angustie dell'ambiente; egli avverte forti dolori al capo, mentre il suo stomaco si rifiuta di ricevere qualsiasi alimento, ma lentamente la sua salute migliora. Invece il suo compagno di cella Orobondi si ammala gravemente, ha delle emorragie, cade in idropisia e muore il 13 giugno 1823 pronunciando queste parole: "lo perdono di cuore ai miei nemici". Pellico s'ammala di nuovo e viene assistito da Maroncelli, ma riesce ancora una volta a guarire.

Nel 1828 Maroncelli si ammala di un tumore al ginocchio sinistro e comincia a zoppicare anche se i dolori non sono ancora forti, ma in autunno durante l'ora d'aria egli inciampa e cade provando un fortissimo dolore



Fig. 1 - Maroncelli operato nel carcere dello Spielberg (E. Biagi, *Storia d'Italia a fumetti*, Mondadori).





la ginocchio. Poiché non era più in grado di reggersi, il medico ordina di togliergli i ferri, ma i dolori diventano sempre più forti sia in piedi che a letto e le cure approntate non ottengono nessun risultato: "Sanguisughe, fontanelle, pietre caustiche, fomenti ora asciutti, or umidi, tutto fu tentato dal medico. Erano accrescimenti di strazio e niente più. Dopo i bruciamenti con le pietre si formava la suppurazione. Quel tumore era tutto piaghe; ma non mai diminuiva, non mai lo sfogo delle piaghe recava alcun lenimento al dolore". Come nel medico anche in Pellico, che funge da infermiere, nasce la convinzione che quel ginocchio non guarirà mai. Il malato dimagrisce, non riesce a dormire e a nutrirsi, per cui viene chiamato il protomedico che, dopo la visita, emette la sentenza: è necessaria l'amputazione, solo che per la debolezza del malato essa presenta gravi rischi per cui ci vuole una speciale autorizzazione da Vienna. Maroncelli affronta la situazione con grande coraggio consapevole che l'operazione è l'unica speranza contro la morte. Giunge finalmente l'autorizzazione e il malato viene trasportato in una stanza più ampia, dove il cappellano gli impartisce i sacramenti e, in attesa dei chirurghi, Maroncelli si mette a cantare un inno.

"I chirurghi vennero infine: erano due. Uno, quello ordinario della casa, cioè il nostro barbiere, ed egli quando occorreva operazioni, aveva il diritto di farle di sua mano e non voleva cedere l'onore ad altri. L'altro, era un giovane chirurgo, allievo della scuola di Vienna, e già godente fama di molta abilità. Questi mandato dal governatore per assistere all'operazione e dirigerla, avrebbe voluto farla egli stesso, ma gli convenne di contentarsi di vegliare l'esecuzione".

Il malato viene predisposto sopra un letto con le gambe in giù, mentre lo stesso Pellico lo tiene fra le braccia; gli viene applicato un laccio emostatico sulla

coscia dove inizia la parte sana e ha inizio l'operazione: "Il vecchio chirurgo tagliò tutto intorno, la profondità di un dito; poi tirò in su la pelle tagliata, continuò il taglio sui muscoli scorticati: Il sangue fluiva a torrenti dalle arterie, ma queste vennero tosto legate con filo di seta. Per ultimo si segò l'osso. Maroncelli non mise un grido. Quando vide che gli portavano via la gamba tagliata, le diede un'occhiata di compassione, poi, rivoltosi al chirurgo operatore. gli disse: - Ella m'ha liberato d'un nemico, e non ho modo di remunerarla. - V'era in un bicchiere sopra la finestra una rosa. - Ti prego portami quella rosa - mi disse. Gliela portai. Ed ei l'offerse al vecchio chirurgo, dicendogli: - Non ho altro a presentarle a testimonianza della mia gratitudine. - Quegli prese la rosa e pianse".

I chirurghi pensavano che l'infermeria del carcere fosse ben attrezzata, ma eccetto i ferri chirurgici che essi stessi hanno portato, manca tutto (tela incerata, ghiaccio, bende, ecc.), per cui l'occorrente viene fatto venire dalla città e dopo due ore i medici possono finalmente curare la ferita, togliere i grumi di sangue, tirare giù la

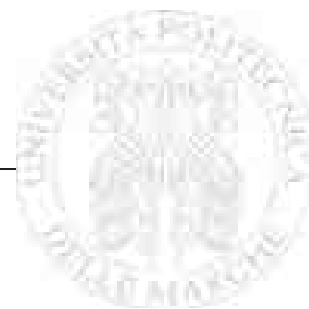
pelle e fasciarla. Si dispone che il malato sia ben nutrito e dopo quaranta giorni può essere ricondotto nella sua cella. Maroncelli subisce tuttavia i traumi successivi all'operazione: "Ei pativa sensazioni dolorose ne' nervi, quasiché la parte tagliata visse ancora. Gli doleano il piede, la gamba ed il ginocchio ch'ei più non aveva. Aggiungeasi che l'osso era stato mal segato, e sporgeva nelle nuove carni, e faceva frequenti piaghe. Soltanto dopo circa un anno, il tronco fu abbastanza indurito e più non s'aperse".

Pellico, superato il terribile choc di aver assistito all'operazione, ha "parecchi tumori glandolari dolorosissimi"; guarisce ma continua a soffrire di vertigini, dissenteria e crisi respiratorie; anche Maron-



Fig. 2 - Garibaldi presso Ravenna trasporta la moglie Anita morente (Civica Raccolta di Stampe Bertarelli, Milano).





celli è afflitto dall'artrite. Dopo mesi di attesa arriva finalmente la grazia imperiale e l'ordine di riportare i due prigionieri in Italia, compiendo un lungo viaggio fino a Mantova dove Pellico e Maroncelli si separano, Lo scrittore viene condotto a Milano e viene posto finalmente in libertà, per cui può ritornare a riabbracciare la sua famiglia in Piemonte.

Il dottor Antonio di Giovanni Ruffini

Giovanni Ruffini (1807-1881) è una delle più note figure di patriota e scrittore del nostro Ottocento. E' uno dei primi ad aderire alla Giovane Italia di Mazzini e partecipa come organizzatore ai moti rivoluzionari del 1833; scoperto e condannato a morte, è costretto a fuggire all'estero rimanendo in esilio in Francia, Svizzera e Inghilterra. Il fratello Jacopo invece è arrestato e si uccide in carcere per non rivelare i nomi degli altri cospiratori. Ritornato in Piemonte nel 1848, Ruffini è eletto deputato nel Parlamento piemontese e successivamente inviato come ambasciatore a Parigi, carica dalla quale si dimette nel 1849, restando però a vivere nella capitale francese fino al 1874, quando si ritira sulla riviera ligure fino al momento della sua scomparsa. Tutta la sua produzione letteraria (quattro romanzi, due raccolte di novelle e scritti vari) sono stati pubblicati all'estero in lingua inglese e successivamente tradotti in italiano.

Il suo romanzo migliore è *Lorenzo Benoni*, ovvero *Pagine della vita di un Italiano*, pubblicato solo nel 1853. L'autore si basa su ricordi autobiografici per rappresentare un ritratto metaforico del "caso Italia". Egli propone un riscatto ideale del proprio Paese rievocando gli anni giovanili trascorsi a Genova nel periodo napoleonico e nel corso della Restaurazione sotto il regno di Carlo Felice. Questi viene descritto come un sovrano dispotico e reazionario, accusando anche il clero che aveva un ruolo di predominio nel mondo dell'istruzione

ne con lo scopo di creare degli automi incapaci di pensare. Nel romanzo vi sono alcuni personaggi-simbolo che incarnano gli ideali del Risorgimento: il nobile Cesare (il fratello Jacopo), Eleonora Curlo (la madre dei Ruffini che Mazzini chiamava "affettuosa e santa"), Fantasio (lo stesso Mazzini).

L'opera più celebre, che gli conferisce una fama europea, è *Il Dottor Antonio* (1855): il romanzo, dietro una castissima e convenzionale storia d'amore, si presenta come un romanzo-denuncia dei problemi politici, sociali e umani degli italiani che formano un popolo oppresso da sovrani-tiranni. Tradotto in diverse lingue, questo libro diventa, dopo *I promessi sposi*, l'opera più popolare dell'Ottocento insieme a *Le mie prigioni* di Pellico. A riprova di questa popolarità, ne sono stati tratti tre film: uno prodotto dalla Cines nel 1910 (regia di Mario Caserini); un altro prodotto dalla Ambrosio Film nel 1914; un terzo realizzato nel 1937 dal regista Enrico Guazzoni su sceneggiatura del commediografo Gherardo Gherardi. Il film che termina naturalmente con un lieto fine, perché la bella inglesina, innamorata del dottor Antonio, riesce a corrompere un carceriere e farlo fuggire dalla prigione dove era stato rinchiuso per cospirazione. Inoltre nel 1948 il compositore Franco Alfano compone un'opera lirica su libretto dello storico Mario Ghisalberti. Infine

la Rai manda in onda nel 1954, con la regia di Alberto Casella, il suo primo sceneggiato che diventa il "padre" di tutti gli sceneggiati televisivi, ottenendo notevoli consensi (soprattutto nel pubblico femminile), per cui esso diventa lo stereotipo di molti successi futuri.

La trama del romanzo è abbastanza semplice almeno nella prima parte: nel 1840 Sir John Davenne e la sua bella figlia Lucy stanno percorrendo la riviera ligure diretti a Nizza, quando nei pressi di Sanremo, per un incidente, la carrozza si rovescia e la



Fig. 3 - La morte di Anita, dipinto di F. Fabbri (sulla destra si vede il dottor Zannini che regge un bicchiere).





giovane inglese si frattura una gamba. Per sua fortuna passa in quel momento il dottor Antonio, il medico condotto di Bordighera, che senza rivelare a Lucy la gravità della ferita provvede a immobilizzare la gamba e a far trasportare l'infortunata in una vicina locanda dove dovrà restare immobile per almeno quaranta giorni. Antonio è un giovane medico-chirurgo siciliano costretto in esilio per sfuggire alle persecuzioni delle autorità borboniche: ha rifiutato un posto più importante e anche l'incarico di assistente all'Università, preferendo svolgere la sua missione a contatto con la gente e con la splendida natura che lo circonda.

Il Baronetto dimostra tutto il suo disprezzo verso gli italiani e la sua sfiducia nei confronti di Antonio, fino al punto di convocare a sua insaputa un medico inglese da Nizza, il quale dopo aver visitato l'inferma loda quanto fatto dal medico italiano che conosce e stima; anzi si rifiuta di assumere le cure della giovane, ritenendo che si trovi in mani più capaci delle sue. Nella bellezza del paesaggio ligure nasce e si sviluppa un casto idillio amoroso fra la giovanissima inglese e il medico italiano che non perde occasione per difendere le virtù degli italiani e le loro sofferenze sotto governi dispotici e spietati: "Lei considera – dice a Lucy – l'Italia come un regno dei ciechi...Lei ha non idea di quanta forza, quante nobili aspirazioni vanno perdute per mancanza di spazio e dell'aria, in questa enorme macchina pneumatica, segnata sulla carta geografica col nome d'Italia".

Inoltre Antonio descrive quante sofferenze ha dovuto sopportare fuggendo dalla Sicilia e quanti ostacoli ha dovuto superare per aggirare la burocrazia piemontese e poter esercitare la professione di medico; inoltre racconta la lunga e tormentata storia del Regno delle Due Sicilie. Col passare del tempo migliora la frattura ma anche la salute generale della fragile e delicata Lucy, sempre più attrat-

ta dal giovane medico che, oltre a raccontare storie interessanti, suona la chitarra e canta bella canzoni siciliane.

Sir John Davenne per orgoglio di casta si oppone però al matrimonio tra i due giovani e decide di ritornare in Inghilterra, dove la giovane Lucy dovrà andare sposa a un aristocratico, diventando Lady Cleverton. Sono passati otto anni da quegli avvenimenti; nel 1847 Lord Cleverton è morto improvvisamente e la giovane vedova ritorna agli inizi del 1848 sulla riviera ligure per curare i suoi polmoni malati, ma con la speranza di incontrare ancora quel medico che una volta l'ha guarita.

In quel periodo l'Italia è percorsa da grandi fermenti patriottici: i governi di Roma, della Toscana e del Piemonte concedono riforme e costituzioni. A Napoli e in Sicilia molti gridano "Viva Pio IX e Ferdinando II", ma il governo risponde con scariche di fucileria, arresti e pesanti condanne al carcere, fino a quando il 27 gennaio 1848 il re si decide a concedere la Costituzione e a formare un nuovo governo. Nel marzo 1848 Lady Cleverton giunge a Napoli, dove incontra di nuovo il dottor Antonio, il quale con molti rischi per la sua persona si sta battendo politicamente, su incarico dei patrioti siciliani, per confermare le recenti conquiste democratiche. Fra la giovane vedova e il medico, che si sta di nuovo occupando della sua salute, non vi sono ora più ostacoli e potrebbe finalmente coronarsi il loro sogno d'amore. Ma la situazione politica è destinata a precipitare, perché in un primo momento il re di Napoli si convince

a partecipare alla prima guerra d'indipendenza, ma successivamente agli inizi del 1849 egli ritira le proprie truppe, provocando la reazione dei patrioti napoletani che alzano barricate e si battono contro le truppe regolari. Antonio si aggrega a loro e, mentre i rivoltosi cadono morti o feriti, il medico si dedica a curare quelli che sono



Fig. 4 - J. Didier e A. Adam, *Aspromonte, prima medicazione del Generale ferito* (Civica Raccolta di Stampe Bertarelli, Milano).



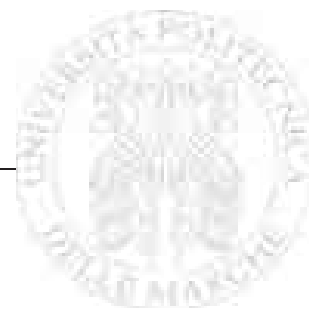


Fig. 5 - Lo specialista inglese Partridge visita Garibaldi.

stati colpiti; nel momento che sta assistendo un ragazzo ferito, viene a sua volta abbattuto con un colpo di baionetta e tratto in arresto. Lucy, che ha seguito con trepidazione tutti gli eventi, è disperata, ma poi in parte si consola quando, dopo sei mesi, riesce a sapere che Antonio è vivo.

La situazione sotto il profilo politico è drammatica, perché il Piemonte ha perduto la guerra per l'indipendenza, ovunque sono ritornati i governi reazionari compreso quello di Pio IX. Nel giugno 1850 il governo del Regno delle Due Sicilie si appresta a processare patrioti come Poerio, Settembrini, Carafa, altri intellettuali e



Fig. 6 - Il chirurgo francese Nélaton controlla il polso di Garibaldi in una stanza dell'Hotel Milan a La Spezia; il fotografo ha ritoccato la parete di fondo per far credere che la visita sia stata effettuata in una cella del Forte del Verignano.

persino degli ecclesiastici accusati di tradimento e ribellione contro lo Stato.

Ruffini descrive attraverso pagine memorabili tutte le fasi del processo, basandosi su documenti storici e riportando anche la bellissima arringa difensiva dello stesso Poerio. Dopo otto mesi, nel gennaio 1851, il processo si conclude con severissime condanne al carcere e lo stesso dottor Antonio viene condannato a 19 anni di reclusione. Nel sentire la sentenza una sconosciuta signora velata che ha assistito alle ultime fasi del processo, cade svenuta.

Nel capitolo conclusivo, l'azione si sposta nel golfo di Napoli dove Lady Cleverton divide la sua vita, afflitta dalla malattia, tra una bellissima villa dell'isola d'Ischia e il suo splendido yacht che lei ha chiamato Perse-





verante, a dimostrazione delle sue speranze di poter liberare il suo Antonio incatenato come un galeotto in una fortezza. La giovane inglese ha organizzato la fuga del patriota e attende notizie, quando arriva un suo collaboratore a dirle che la fuga è fallita, perché Antonio "non vuole uscire!" e le ha inviato un biglietto di saluto che Lucy legge tra le lacrime: "Sono qui con me cinque nobili persone, e la minore vale dieci volte più di me. Non posso abbandonarle. Voi non potete salvarci tutti; abbandonatemi, dunque al mio destino. La provvidenza mi ha assegnato un posto fra coloro che soffrono: forse le nostre pene saranno accettate in conto della salvezza del nostro paese. Pregate che così sia. Pregate per l'Italia! Dio vi benedica! Vostro A.". Lucy decide allora di trarli tutti in salvo, ma nello stesso pomeriggio arriva da lei il Barone Mitraglia, potente dignitario di corte, ad annunciare che è stato scoperto il complotto per far fuggire i prigionieri che saranno in breve trasferiti in un'altra fortezza, di cui si rifiuta di rivelare il nome. Nell'entrare nella camera della signora, la fedele domestica Speranza, trova Lucy svenuta, la fa rinvenire e la depone su di un divano dove la giovane sembra ora riposare tranquilla. Quando dopo qualche ora si avvicina alla sua padrona, rimane colpita dal cambiamento del suo bel volto: "La chiamò per nome...nessuna risposta. Le prese una mano...era fredda: Lucy aveva finito di soffrire. Pareva una bambina addormentata. L'angelo della morte le aveva cancellato le rughe premature attorno agli occhi e alla bocca. Aveva le labbra appena segnate da un sorriso, e il capo rivolto verso il castello. L'ultimo suo sguardo era stato per Antonio". Pochi mesi dopo, stroncato dal dolore, anche Sir John muore, mentre ormai solo e privo del suo amore "il dottor Antonio soffre, prega e spera ancora per la sua patria".

Il tamburino sardo di Edmondo De Amicis

Edmondo De Amicis (1846-1908) è uno degli scrittori più noti del secondo Ottocento italiano per

aver scritto numerose opere fra cui *La vita militare*, *Storia di un maestro*, *Sull'Oceano*, ma l'opera che lo rende celebre a livello internazionale è il libro *Cuore* (1886). Questo romanzo per tutto il Novecento è stato un testo di formazione di intere generazioni di italiani per l'umanità delle vicende narrate, per l'esaltazione dei buoni sentimenti e dei valori morali che conservano un significato universale. Uno dei "racconti mensili" dedicati al nostro Risorgimento è Il tamburino sardo, dove fra i vari personaggi appare anche la figura di un medico.

Il 24 luglio 1848, durante la battaglia di Custoza, un reparto di fanteria dell'esercito piemontese è asserragliato in cima ad una collina in una casa colonica sotto il fuoco austriaco; il capitano che lo comanda decide di inviare un giovanissimo tamburino per chiedere soccorso al grosso dell'esercito che si trova in fondo alla vallata. Il ragazzo è coraggioso e corre velocemente sotto il fuoco nemico; ad un certo punto stramazza a terra e l'ufficiale teme che sia stato ucciso, ma poi vede che egli riprende a correre zoppicando e il capitano lo osserva correre sempre più affaticato che incespica, si ferma per poi riprendere la corsa.

Nella casa vi sono diversi morti e feriti e gli austriaci sono sempre più vicini; il capitano, vedendo il ragazzo sedersi poi ripartire, lo incita e lo copre di insulti e imprecazioni come se potesse sentirlo; infine il ragazzo riparte e scompare, per cui l'ufficiale ritorna a combattere con i suoi soldati. Gli austriaci intimano la resa e i piemontesi si preparano a morire, quando un sergente grida che stanno arrivando i soccorsi, infatti uno squadrone di carabinieri carica gli austriaci, mentre il capitano ordina l'assalto alla baionetta dei suoi gettando lo scompiglio tra i nemici; poco dopo, due battaglioni di fanteria e due cannoni occupano l'altura.

Il capitano si unisce al suo reggimento e continua la battaglia fino a quando purtroppo i piemontesi vengono sconfitti.

Il capitano si unisce al suo reggimento e continua la battaglia fino a quando purtroppo i piemontesi vengono sconfitti.



Fig. 7 - Il dottor Zanetti estrae la scheggia ossea e la palla di fucile dalla ferita di Garibaldi.





fitti. L'ufficiale, che era stato ferito alla mano sinistra, si reca a Goito e cerca in una chiesa trasformata in ospedale da campo il suo luogotenente, il quale aveva avuto un braccio spezzato. Vi sono due file di letti e due medici curano affannati i molti feriti. Il capitano si sente chiamare: è il suo tamburino che giace in un letto pallido e smagrito; lo elogia perché ha fatto il suo dovere e gli chiede se è stato ferito, sempre cercando il suo ufficiale. Il ragazzo quasi si scusa dicendo che è stato subito colpito dal nemico, altrimenti avrebbe fatto molto prima a portare gli ordini, poi si preoccupa della mano dell'ufficiale che perde sangue e si offre di stringere la benda, ma subito si accascia come sfinito. Il capitano gli chiede se ha perso molto sangue per essere così debole e, tirando via le coperte, indietreggia inorridito: il ragazzo non ha più la gamba sinistra amputata sopra il ginocchio.

In quel momento passa un medico militare che dice accennando al tamburino: Ah! signor capitano, ecco un caso disgraziato; una gamba che si sarebbe salvata con niente s'egli non l'avesse forzata in quella pazza maniera; un'infiammazione maledetta; bisognò tagliar lì per lì: Oh ma...un bravo ragazzo, gliel'assicuro io: non ha dato una lacrima, non un grido! Ero superbo che fosse un ragazzo italiano, mentre l'operavo, in parola d'onore. Quello è di buona razza, perdio!". Il capitano allora saluta militarmente, si toglie il ceppi e, di fronte alla meraviglia del piccolo tamburino, dice: "Io non sono che un capitano; tu sei un eroe".

La morte di Anita Garibaldi

Passiamo ora dalle letterature alla storia vera e propria con un primo episodio riguardante Giuseppe Garibaldi e sua moglie Ana Maria de Jesus Ribeiro da Silva, meglio nota con il nome di Anita, che il Generale aveva conosciuto nel 1839 nella piccola città di Laguna nel Brasile del Sud. La giovane donna l'aveva segui-

to in tutte le sue campagne militari nelle Americhe e in Italia. Garibaldi con pochi fedeli è in fuga dalla Repubblica Romana e, dopo aver attraversato gli Appennini, cerca di raggiungere Venezia. Il gruppo s'imbarca su un piccolo battello da pesca a Cesenatico e sfugge alla cattura di un veliero austriaco, raggiungendo il 3 agosto 1849 la spiaggia a poche miglia a nord di Magnavacca (oggi Porto Garibaldi). Anita, nonostante aspettasse un altro figlio, non aveva voluto lasciare il suo José ed aveva anche rifiutato di restare nell'accogliente Repubblica di San Marino, benché fosse spossata dalla gravidanza e dalla febbre contratta durante il viaggio: "Un carissimo e doloroso impiccio era la mia Anita, avanzata in gravidanza, e inferma. Io la supplicavo di rimanere in quella terra di rifugio...Invano! Quel cuore virile e generoso si sdegnava a qualunque delle mie ammonizioni su tale assunto, e m'imponeva il silenzio, colle parole: tu vuoi lasciarmi" (dalle Memorie). Si trova un carretto sul quale caricare la donna e il generale, in compagnia del tenente Giovanni Battista Coliolo detto "Leggiero", raggiunge la fattoria delle Mandriole dove abitano i fratelli Stefano e Giuseppe Ravaglia, avvertiti dal colonnello garibaldino Nino Bonnet di Comacchio, che ha anche spedito sul luogo il dottor Pietro Nannini, medico condotto di Sant'Alberto. Trasportata su di un letto, Anita viene visitata, ma il dottore scuote la testa e capisce che la malattia non concederà che pochi minuti di vita alla donna: "Nel posare la mia donna in letto, mi sembrò di scoprire sul suo volto, la fisionomia della morte: Le presi

il polso...più non batteva! Avevo davanti a me la madre dei miei figli, ch'io tanto amava! cadavere!...Io pian- si amaramente la perdita della mia Anita! di colei che mi fu compagna inseparabile nelle più avventurose circostanze della mia vita! Raccomandai alla buona gente che mi circondava di dare sepoltura a quel cadavere! e mi allontanai sol-



Fig. 8 - Giuseppe Cassano, *Il ferito di Aspromonte nel suo letto di dolore* (Civica Raccolta di Stampe Bertarelli, Milano).





Fig. 9 - Garibaldi a letto nella sua cella del Forte del Varignano.

lecitato dalla stessa gente di casa ch'io compromettevo rimanendo più tempo" (dalle Memorie).

Alle 19,45 del 4 febbraio 1849 Anita muore a soli 28 anni alla presenza del marito, del tenente Leggiero, del dottor Nannini, di Giuseppe Ravaglia, della sorella Giovanna, la moglie di Stefano Ravaglia e di una ventina di persone tra contadini, operai e cacciatori. Il cadavere viene sepolto in fretta nel campo chiamato "la Pastorara" poco distante dalla fattoria delle Mandriole. A questo punto la vicenda assume risvolti polizieschi, perché il 10 agosto 1849 una ragazzina, che sta pascolando le sue pecore, vede spuntare dalla sabbia una mano e dà l'allarme.

Il giudice istruttore Giuseppe Francesconi, che si trova dinanzi il cadavere di una giovane donna incinta di sei mesi, vestita con abiti modesti e seppellita frettolosamente, scrive quanto segue nel suo rapporto: "Fatta levare la sabbia, si scoprì il cadavere di una donna in stato di inoltrata putrefazione...Ispezzionate e aperte le cavità toracica e addominale, si rilevò essere pregnante di un feto sessimestre passato pure esso in putrefazione...nessun segno di maleficio fu rilevato nella periferia del cadavere, e soltanto nel collo un segno di depressione nelle sue parti anteriore e laterale, come vi si trovò rotta la trachea, ed a meglio dire divisa totalmente nei suoi anelli, e le cartilagini componenti la laringe, anche esse disunte. Fu di più osservato, avere gli occhi sporgenti, e così sporgente la lingua per oltre

un pollice. Questi marcati segni somministrarono al perito fiscale argomento per giudicare che l'individuo aveva cessato di vivere a causa di strozzatura". Infatti il medico legale Luigi Fuschini di Ravenna ipotizza un omicidio per strangolamento, visti i segni sul collo e l'assenza di ferite. Il corpo ritrovato nel campo non è quello di una donna qualunque, perché si tratta del cadavere di Anita Garibaldi che fa nascere un putiferio; sul posto viene inviato il 14 agosto l'ispettore della polizia pontificia Zeffirino Socci, che arresta Stefano e

Giuseppe Ravaglia "addebitati di correttezza e complicità nel supposto omicidio della incognita donna del ben noto Garibaldi" e accusati di aver dato rifugio al medesimo. Dopo qualche giorno tuttavia le cose risultano abbastanza chiare per l'autorità giudiziaria, la quale raccoglie le testimonianze ed appura che la morte della donna è avvenuta alla presenza di numerose persone, per cui lo stesso medico legale Fuschini, viste le circostanze del decesso, precisa che i segni riscontrati sul cadavere possono essere la conseguenza della "inoltrata putrefazione". Il tribunale di Ravenna proscioglie il 7 settembre 1849 i fratelli Ravaglia non solo dall'accusa di omicidio (rivelatasi infondata), ma anche da quella di favoreggiamento per aver ospitato Garibaldi e la moglie agonizzante.

L'unico a continuare le indagini, convinto che si tratti di un omicidio, è l'ispettore Zeffirino Socci, un tipo astioso e zelante, ansioso di mettersi in evidenza presso i suoi superiori (che alla fine provvederanno a trasferirlo), ai quali continua ad inviare rapporti che complicano una vicenda già complicata per suo conto a causa di omertà, reticenze, maldicenze e delazioni. In queste relazioni egli parla confusamente di complotti, alimentando la leggenda nera secondo la quale Anita sarebbe stata strangolata dai patrioti o addirittura dallo stesso Garibaldi.

Il 22 settembre 1859 Garibaldi torna a riprendersi i resti di Anita in compagnia dei figli Menotti e Teresita,



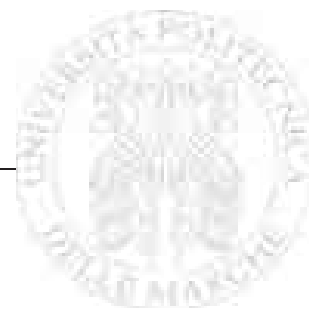


Fig. 10 - Garibaldi convalescente nell'Albergo delle Tre Donzelle (Foto Muller, Torino).

di Nino Bixio e della nuova fidanzata Speranza von Schwartz (cosa che fa nascere qualche mormorio di disapprovazione). Egli riceve dalle mani del parroco della chiesa delle Mandriole l'urna con i resti di Anita che vengono sepolti nel cimitero di Nizza, dove rimangono fino al 1932, quando l'urna è trasferita a Roma e posta alla base del monumento sul Gianicolo. Sul campo della Pastora, a ricordare questi avvenimenti, rimane soltanto la lapide scritta da Aldo Spallicci, che riassume in pochi righe la grande storia d'amore e di patriottismo che ha unito Anita e Giuseppe: "D'oltre oceano, fra criniere al vento e schianti di fucili, fu, per Garibaldi, Anita; per l'Italia, la vivente immagine della libertà".

Il ferimento di Garibaldi sull'Aspromonte

Il 20 luglio 1862 Garibaldi sbarca di nuovo a Marsala e pronuncia il celebre giuramento con il motto



Fig. 11 - Garibaldi convalescente si regge sulle stampelle nella casa di Caprera (giugno 1863?).

"O Roma o morte!". Egli spera di rinnovare l'impresa dei Mille, risalendo la penisola per giungere a liberare Roma dal potere temporale dei Papi. Ma i tempi non sono maturi e il governo italiano, temendo le reazioni della Francia, invia alcuni reparti dell'esercito a fermare il corpo di spedizione garibaldino. Quando sull'Aspromonte Garibaldi si trova di fronte i soldati italiani, ordina ai suoi di non rispondere al fuoco, anche se lui stesso è ferito all'anca sinistra e al malleolo del piede destro; per giunta viene tratto in arresto dal colonnello dei bersaglieri Pallavicini.

Rinchiuso nel Forte di Varignano presso La Spezia, Garibaldi soffre per la ferita al piede che si aggrava sempre di più, "da ciò una tortura quotidiana di specillazioni, di tagli, di esplorazioni, che il martoriato sapeva sopportare con spartana fierezza... conversando placidamente sotto il bisturi e lo specillo; tollerando con





serena cortesia il fastidio delle interminabili visite, più tormentose, sovente, della sua piaga" (Guerzoni). La fama dell'illustre ferito fa accorrere medici e chirurghi da tutta l'Europa come lo specialista inglese Partridge, i medici italiani Porta, Bertani, Cipriani, Tommasi, Albanese, Prandina, Ripari e Basile. E' però il chirurgo francese Nélaton, che visita il Generale nell'Hotel Milan a La Spezia, a individuare la precisa ubicazione del proiettile e a stabilire definitivamente che non è necessario amputare la gamba come era accaduto al povero Maroncelli: "La palla d'Aspromonte era certamente annidata nella profondità dell'arto, ma non era stato finora possibile ai più valenti chirurghi d'Italia e d'Europa il determinare la posizione precisa...Finalmente però, mercé lo specillo del dottor Nélaton (dotato della proprietà di tingersi di nero al contatto del metallo), l'ubicazione della palla poté con sicurezza essere accertata (stava incuneata a quattro centimetri e mezzo, sotto l'estremità inferiore della tibia)" (Guerzoni). Alla fine il compito di eseguire l'intervento chirurgico viene assegnato a un medico italiano, il prof. Zanetti: "Molti furono i patimenti, e le cure gentili degli amici miei, molte. Al decano dei chirurghi italiani, all'illustre professor Zanetti, toccò l'onore di operar l'estrazione della palla. Finalmente dopo tredici mesi cicatrizzò la mia ferita del piede destro, e sino al '66 condussi vita inerte ed inutile" (dalle Memorie).

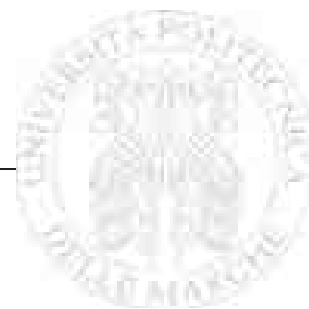
Una nuova ipotesi clinica sulla morte di Cavour

Secondo gli studi storici più accreditati, la morte del conte Camillo Benso di Cavour è avvenuta a seguito di un attacco mortale di malaria: "Cavour, già malato cronico per una infezione contratta nelle risaie di Leri del Parassitico identificato nel 1880 da Leveran, fu vittima di una perniciosa comitata delirante con febbre di tipo terziario" (Rosario Romeo, Vita di Cavour, Laterza, Bari, 2004, p. 524). Cavour arriva il 15 maggio 1861 a Leri per un periodo di riposo proprio nel periodo di inondazione delle risaie e di proliferazione delle zanzare. Il 29 maggio si manifestano febbre alta e dolori addominali che vengono curati con salassi. La febbre scompare e lo statista riprende a lavorare, quando il 31 maggio la feb-

bre ritorna accompagnata da altri sintomi: ancora dolori addominali, delirio fluttuante, incapacità di leggere (alessia), problemi di coagulazione nei punti dove sono stati eseguiti i salassi che sanguinano, colorito giallastro (ittero). Si provano cure a base di salassi e chinino, ma il 6 giugno 1861 sopravviene la morte determinata da un edema polmonare acuto e da un evento cardiaco acuto, per cui la diagnosi finale del decesso è una forma acuta e grave di malaria maligna.

In un recente studio, il professor Venerino Poletti, pneumologo di fama internazionale direttore dell'Unità Operativa di Pneumologia dell'Ospedale Pierantoni di Forlì avanza, in un articolo pubblicato sulla rivista *Libro Aperto*, l'ipotesi che, a determinare la morte dello statista piemontese, non sia stata la malaria, ma una rara malattia che attacca i globuli rossi del sangue fino a distruggerli. Secondo il prof. Poletti vi sono dei sintomi che contraddicono la diagnosi di malaria maligna, infatti l'attacco acuto si manifesta con dolori addominali e febbre, un delirio fluttuante ed alessia, senza tuttavia che vi sia compromissione del respiro e con il mantenimento delle forze da parte del malato fino a un'ora prima del decesso. Questi sintomi fanno pensare a una malattia ad esordio acuto che si può caratterizzare anatomicamente come lesione dei piccoli vasi con problemi di coagulazione e che, attraverso esami di laboratorio, può essere associata a una riduzione delle piastrine del sangue periferico (trombocitopenia). Si sarebbe potuto trattare pertanto della Porpora Trombotica Trombocitopenica, detta anche morbo di Moskowitz, scoperto nel 1924. Al tempo di Cavour questo morbo era sconosciuto, per cui sintomi importanti non sono stati individuati, oppure non sono stati riconosciuti, anche se nel caso dello statista sono stati descritti sintomi che potrebbero orientare la diagnosi verso il morbo di Moskowitz (presenza del delirio fluttuante, alessia, alterata coagulazione, associata a capacità respiratoria conservata fino alla morte): La mancanza di un'analisi di laboratorio e di un riscontro derivante da un'autopsia non potranno mai confermare purtroppo questa ipotesi clinica che pertanto è destinata a rimanere tale.





Attività Didattica Elettiva Maggio Giugno 2011

CLM Medicina e Chirurgia

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00013 – Biochimica - *Biochimica del sangue*, Prof.ssa L. Mazzanti 3-10-17-24-31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula Q
ADE00051 – Istologia - *Le biotecnologie per lo studio dell'istologia umana normale*, Dott.ssa A. Pugnali, 6-13-20-27 maggio 2011 dalle ore 11.00 alle ore 13.00 Aula Q

2° Anno

ADE00016 – Fisiologia - *Regolazione del metabolismo corporeo*, Dott.ssa M. Fabri, 30 maggio ore 15.00-17.00, Aula A; 6-13 giugno ore 9.00-11.00, Aula A; 20 giugno 2011 ore 9.00 alle ore 13.00 Aula B

3° Anno

ADE00312 – Patologia, Fisiopatologia generale e Patologia Clinica - *Diagnostica di laboratorio in Urgenze/Emergenze*, Prof. A. Procopio 10-17-24-31 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula M
ADE00174 – Patologia Sistematica I - *Trapianto di cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare*, Prof. P. Leoni, 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula R
ADE00313 – Metodologia Clinica - *Metodologia della valutazione del Rischio Cardiovascolare Globale*, Prof. R. Sarzani, 5-12-19-26 maggio, 9 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula 1 - 4° piano Polo Murri
ADE00177 – Medicina interna e Geriatria - *Fisiopatologia cardiocircolatoria*, Prof. R. Sarzani, 2 maggio ore 17.00 - 19.00, 13 maggio ore 16.00-19.00, Aula B; 16 maggio ore 17.00-19.00, 27 maggio 2011 ore 16.00-19.00, Aula F

4° Anno

ADE00181 – Oftalmologia - *Patologie vascolari retiniche*, Prof. C. Mariotti, 3-10-17-24-31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula S
ADE00182 – Diagnostica per immagini e radioterapia - *Nuovo imaging TC e RM nelle patologie cardiovascolari*, Prof. A. Giovagnoni, 10-17-24-31 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula S
ADE00183 – Diagnostica per immagini e radioterapia - *Aspetti fisici, tecnologici e clinici dell'ecografia in medicina*, Prof. G.M. Giuseppetti 11-18-25 maggio, 1-8 giugno 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula S
ADE00184 – Odonto-Otorinolaringoiatria - *Le sindromi vertiginose*, Prof. V. Mallardi, 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula Bibli. - 4° piano Polo Murri
ADE00037 – Anatomia patologica - *Sistema neuroendocrino diffuso e neoplasie*, Prof. I. Bearzi, 6-13-20-27 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula R
ADE00186 – Odonto - Otorinolaringoiatria - *Aspetti odontostomatologici e maxillo-facciali di malattie sistemiche*, Prof. M. Piemontese 2-9-16-23-30 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula 1 - 4° piano Polo Murri
ADE00187 – Emergenze medico chirurgiche - *Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata*, Dott.ssa E. Adrario, 6-13-20-27 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula R

5° Anno

ADE00187 – Emergenze medico chirurgiche - *Rianimazione Cardio*

Polmonare (RCP) avanzata, Dott.ssa E. Adrario, 6-13-27 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula R

ADE00196 – Malattie cutanee e veneree - *Le sindromi paraneoplastiche*, Dott.ssa A. Campanati, 9 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula O

ADE00197 – Malattie cutanee e veneree - *Lupus Eritematoso Sistemico (Les)*, Prof.ssa A.M. Offidani, 3-5 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00 Aula Ex- Ft, 12 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00 Aula Ex- Ft

ADE00307 – Malattie cutanee e veneree - *Sindrome orticaria-angioedema e reazione avversa ai farmaci*, Dott.ssa O. Simonetti, 24 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 Aula P, 31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00 Aula P, 7 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00 Aula P

ADE00315 – Medicina interna e geriatria - *Iperensione arteriosa, diagnosi e terapia*, Prof. P. Dessi Fulgheri, 11-18-25 maggio, 1-8 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula R

6° Anno

ADE00344 – Clinica chirurgica - *Le emorragie digestive in geriatria*, Prof.ssa M.C. Marmorale, 3-10-17-24-31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula M

ADE00204 – Clinica medica - *Diagnostica e terapia molecolare delle malattie genetiche* (10 ore), Prof.ssa F. Saccucci, 9-16-23-30 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.30 Aula B

ADE00187 – Emergenze medico chirurgiche - *Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata*, Dott.ssa E. Adrario, 6-13-20-27 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula R

ADE00203 – Clinica medica - *Linee guida nella diagnosi e terapia delle malattie immuno-mediate* - Prof. A. Gabrielli, Prof.ssa M.G. Danieli, 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.00 Aula C

ADE00061 – Clinica chirurgica - *Malattie infiammatorie croniche intestinali*, Prof.ssa C. Marmorale, Prof. G. Macarri, Dott. W Siquini 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula C

CLM Odontoiatria e Protesi Dentaria

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

2° Anno

ADE00016 – Fisiologia umana - *Regolazione del metabolismo corporeo*, Dott.ssa M. Fabri, 23-30 maggio, 6-13-20 giugno 2011 dalle ore 9.00 alle ore 11.00 Aula A

3° Anno

ADE00174 – Scienze mediche - *Trapianto di cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare*, Prof. P. Leoni, 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 17.00 alle ore 19.00 Aula R

ADE00307 – Dermatologia - *Sindrome orticaria-angioedema e reazione avversa ai farmaci*, Dott.ssa O. Simonetti, 24 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 Aula P, 31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00 Aula P, 7 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00 Aula P

4° Anno

ADE00211 – Parodontologia - *Uso dei chemioterapici nella terapia*





parodontale non chirurgica, Prof. M. Piemontese, 7-14 giugno dalle ore 14.00 alle ore 17.00, 21 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula 2 – 4° piano Polo Murri

CL Educatore Professionale

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00072 – Psicologia sociale - *Il gruppo di pari: l'adolescente come strumento di prevenzione*, Dott.ssa B.M. Ventura
17 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula N
24 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula L
26 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30 Aula N

3° Anno

ADE00070 - Politica sociale - *Immigrazione e tossicodipendenza: una realtà sociale in evoluzione*, Prof. E. Pattarin
10 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula Bibl. – 4° piano Polo Murri
17 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula 3 – 4° piano Polo Murri
24 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30 Aula 3 – 4° piano Polo Murri
ADE00071 – Progettazione degli interventi educativi - *Il primo approccio con situazioni a rischio: i servizi a bassa soglia*, Dott.ssa D. Saltari
9-16 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula 3 – 4° piano Polo Murri
18 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30 Aula 3 – 4° piano Polo Murri
ADE00319 – Organizzazione dei servizi socio-sanitari – *Approcci valutativi alla qualità all'interno dei processi riabilitativi*, Prof. F. Di Stanislao
20-21 giugno 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.00 Aula I
22 giugno 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30 Aula I

CL Fisioterapia

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

3° Anno

ADE00281 – Sanità pubblica - *Introduzione al controllo di gestione in sanità*, Dott.ssa G. Pettinari, 6 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 16.30 Aula N
ADE00082 – Terapia occupazionale – *La relazione paziente-terapista* Dott. G. Lagalla, 5-12 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.00 Aula L

CL Igienista dentale

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie*

18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00321 – Fisiologia generale – *La saliva: fisiologia e patologia*, Prof. ssa M.G. Danieli, Dott.ssa S. Sparabombe, 9 maggio 2011 dalle ore 12.00 alle ore 14.30 Aula 1 – 4° piano Polo Murri
ADE00211 – Parodontologia - *Uso dei chemioterapici nella terapia parodontale non chirurgica*, Prof. M. Piemontese, 7-14 giugno dalle ore 14.00 alle ore 17.00, 21 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula 2 – 4° piano Polo Murri

3° Anno

ADE00303 – Scienze tecniche mediche – *Prevenzione dei tumori del cavo orale*, Dott.ssa S. Sparabombe, 20 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula Bibl. – 4° piano Polo Murri
24-27 giugno 2011 dalle ore 9.00 alle ore 12.00 Aula Bibl. – 4° piano Polo Murri, CL Infermieristica Polo didattico di Ancona, Forum
ADE09FOR – Scienze Umane – Prof. Armando Gabrielli *Convegno annuale di Facoltà* 18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)
ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana 6-9-13-16-19 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

CL Infermieristica - Polo didattico di Ancona

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoroso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana 6-9-13-16-19 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

Corsi Monografici

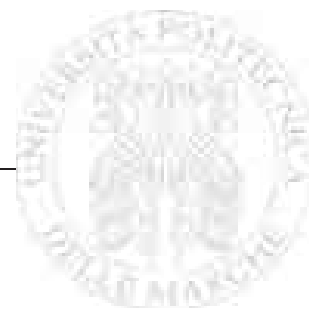
1° Anno

ADE00221 - Fisiologia - *La donna nella storia della medicina*, Prof.ssa F. Fortuna 5-12-26 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00 Aula F

2° Anno – Il semestre

ADE00092 - Infermieristica applicata alla medicina interna generale - *La professione infermieristica in Italia: etica, deontologia ed evoluzione dell'identità professionale*, Dott.ssa A. Cucchi, Dott.ssa C. Borgognoni, Dott.ssa E. Simonetti
10-23-31 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30 Aula O
ADE00093 – Infermieristica applicata alla medicina interna generale - *Abilità Counseling nella relazione di aiuto*, Dott. D. Gaggia, Dott. M. Mercuri, 26 maggio, 9-16 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00, Aula L
ADE00237 – Medicina interna specialistica – *Trapianto di cellule staminali emopoietiche*, Dott.ssa A. Poloni, 24-27 maggio, 21 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula B
ADE00302 – Medicina interna specialistica - *Elementi di dermatologia inerenti all'assistenza infermieristica*, Dott.ssa A. Campanati 7-10-14-17 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00 Aula Q
ADE00323 - Medicina interna specialistica - *I test diagnostici in endocrinologia*, Prof. M. Boscaro, Dott.ssa E. Faloia 6-13 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula F, CL Infermieristica Polo didattico di Pesaro





ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana, 5 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00, 20 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30

CL Infermieristica - Polo didattico di Pesaro

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana
5 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00
20 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00101 – Infermieristica generale - *Il Codice Deontologico dell'infermiere*, Dott.ssa M. Nicolino, 4 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00

ADE0227A – Metodologia assistenziale - *La movimentazione manuale dei pazienti*, Dott.ssa M. Amati, 11-18 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30, 23 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30

2° Anno

ADE00299 – Medicina interna specialistica - *Malassorbimenti e celiachia*, Prof. A. Benedetti, 5-12-19-26 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30

ADE00283 – Medicina interna specialistica - *Le cellule staminali: applicazioni in ematologia ed in Medicina rigenerativa*, Dott. G. Visani, 16-23-30 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30

ADE00302 – Medicina interna specialistica - Elementi di dermatologia inerenti all'assistenza infermieristica, Dott.ssa A. Campanati 3-10-17-24 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30

ADE00323 – Medicina interna specialistica – I test diagnostici in endocrinologia, Dott.ssa E. Faloia, 5 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30

ADE00329 – Pediatria e Neonatologia – *Infermieristica applicata alla Neonatologia*, Dott.ssa D. Maddaloni, 7-9-14 giugno 2011 dalle ore 14.30 alle ore 18.30

3° Anno

ADE00300 – Primo soccorso – *Tecniche di ventilazione*, Prof. P. Pelaia, 2 maggio 2011 dalle ore 10.30 alle ore 13.30 3-10-11 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00

ADE00330 – Primo soccorso – *Il trauma toracico*, Dott. M. Cicetti, 5-12 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30 13 maggio 2011 dalle ore 11.00 alle ore 14.00

ADE00284 – Primo soccorso – *Il triage*, Dott. V. G. Menditto, 4 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30, CL Infermieristica Polo didattico di Macerata

CL Infermieristica - Polo didattico di Macerata

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00134 – Patologia - *La risposta immunitaria contro i tumori e i trapianti*, Dott.ssa M.R. Ripponi, 17 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 11.30, 19 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30, 24 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 11.30, 26 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30

ADE00251 – Infermieristica clinica - *La responsabilità infermieristica nella somministrazione dei farmaci*, Dott. R. Rocchi, 20 maggio 2011 dalle ore 10.30 alle ore 14.30, 25-27 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30

2° Anno

ADE00301 – Medicina interna specialistica – *Biologia ed applicazioni*

delle cellule staminali, Dott. M. Catarini, 24-25-31 maggio, 1-7-8 giugno 2011 dalle ore 14.30 alle ore 16.30

ADE00302 – Medicina interna specialistica - Elementi di dermatologia inerenti all'assistenza infermieristica, Dott.ssa A. Campanati, 11-18-25 maggio, 8 giugno 2011 dalle ore 9.30 alle ore 12.30

ADE00323 – Medicina interna specialistica – I test diagnostici in endocrinologia, Dott. G. Balercia, 20-24 giugno 2011 dalle ore 8.30 alle ore 14.30

3° Anno

ADE00305 – Primo soccorso – *Stati di shock*, Dott. Donati, 6 maggio 2011 dalle ore 9.00 alle ore 13.00

ADE00331 – Primo soccorso – *La rianimazione cardio-polmonare*, Dott. C. Rasetti, 4 maggio 2011 dalle ore 14.30 alle ore 17.30, CL Infermieristica, Polo didattico di Ascoli Piceno

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana, 5-11 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00, 17 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30, 20-23 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

CL Infermieristica - Polo didattico di Ascoli Piceno

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana - 5-11 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00 - 17 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30 - 20-23 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00123 – Infermieristica generale - *Alle fonti dell'etica infermieristica*, Dott.ssa L. Passaretti, 25 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30, 26-27 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00

ADE00124 – Infermieristica generale - *Il Counseling infermieristico nella relazione d'aiuto*, Dott.ssa S. Collecchia, 20 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00, 23 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30, 24 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00

2° Anno

ADE00290 – Medicina interna specialistica - *Il trapianto di midollo osseo*, Dott. P. Galieni, 6-9-13-16-20-23 giugno 2011 dalle ore 11.30 alle ore 13.30

ADE00253 – Medicina interna specialistica - *Malattie delle vie biliari e pancreatiche*, Prof. G. Macarri, 31 maggio, 7-14 giugno 2011 dalle ore 9.00 alle ore 13.00

ADE00302 – Medicina interna specialistica - Elementi di dermatologia inerenti all'assistenza infermieristica, Dott.ssa A. Campanati, 2-9-16-23 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00

3° Anno

ADE00305 – Primo soccorso – *Stati di shock*, 3 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30

ADE00333 – Primo soccorso – *Il paziente intossicato in pronto soccorso. Elementi di tossicologia clinica*, Dott. M. Loria, 4-11 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00

ADE00334 – Infermieristica dell'area critica e dell'emergenza – *Analisi, gestione ed organizzazione dell'assistenza infermieristica per complessità assistenziale nei dipartimenti di emergenza*, Dott.ssa P. Ciccanti, 5-10-12 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30, CL Infermieristica

CL Infermieristica - Polo didattico di Fermo

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00132 – Infermieristica clinica - *Prove d'efficacia per il nursing*





degli accessi vascolari, Dott. A. Santarelli, 10 maggio 2011 dalle ore 9.00 alle ore 13.00, 13-20 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

2° Anno

ADE00293 – Medicina interna specialistica - *Le sindromi mielodisplastiche*, Dott. P. Simoni, 31 maggio, 7-14-21 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00

ADE00253 – Medicina interna specialistica - *Malattie delle vie biliari e pancreatiche*, Prof. G. Macarri, 8-15-22 giugno 2011 dalle ore 8.30 alle ore 12.30

ADE00302 – Medicina interna specialistica - *Elementi di dermatologia inerenti all'assistenza infermieristica*, Dott.ssa A. Campanati, 9-16-23 maggio, 6 giugno 2011 dalle ore 9.30 alle ore 12.30, CL Ostetricia Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli Convegno annuale di Facoltà 18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana 6-9-13-16-19 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

CL Ostetricia

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoruso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

ADE00008 – Corso propedeutico per l'inserimento nel corpo delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana 6-9-13-16-19 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 19.00

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00135 – Fisiologia - *La contracccezione*, Dott. A. Turi 2-9-16-23 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 17.00 Aula C

ADE00221 – Fisiologia - *La donna nella storia della medicina*, Prof.ssa S. Fortuna, 5-12-26 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 18.00 Aula F

3° Anno

ADE00259 – Scienze infermieristiche ost. gin. III - *Il parto extraospedaliere in casa di maternità*, Sig.ra Simonetta Silenzi, Dott.ssa L. Fermani, 2 maggio 2011 dalle ore 8.30 alle ore 11.30 Aula P, CL Prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro, Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Convegno annuale di Facoltà 18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)

CL Prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoruso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00343 – Impianti industriali – *Fondamenti di Progettazione Assistita dal Calcolatore (CAD)*, Prof. F. Polonara, 9 maggio 2011 dalle ore 10.00 alle ore 13.00 Aula B, 16 maggio 2011 dalle ore 9.00 alle ore 13.00 Aula B

2° Anno

ADE00261 – Scienze della prevenzione nel lavoro - *La sicurezza in edilizia*, Dott.ssa C. Pieroni, 10-17 maggio 2011 dalle ore 9.00 alle ore 12.00, Aula B 19 maggio 2011 dalle ore 9.00 alle ore 13.00 Aula F, CL Tecniche di Laboratorio Biomedico, Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Convegno annuale di Facoltà 18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)

CL Tecniche di Laboratorio Biomedico

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoruso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

2° Anno

ADE00275 – Tecniche e apparecchiature di diagnostica per immagini IV - *Rischio nelle attività diagnostiche e nelle procedure invasive*, Dott. ssa E. Adrario, 2-9-16-23 maggio 2011 dalle ore 13.00 alle ore 15.00 Aula H

ADE00237 – Scienze interdisciplinari cliniche – *Trapianto di cellule staminali emopoietiche*, Dott.ssa A. Poloni, 24-27 maggio, 21 giugno 2011 dalle ore 14.00 alle ore 18.00 Aula B, CL Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia, Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Convegno annuale di Facoltà 18 maggio 2011 dalle ore 16.30 alle ore 19.30 (Auditorium)

CL Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia

Forum

ADE09FOR – Scienze Umane, Prof. Armando Gabrielli, Prof. Salvatore Amoruso - *Convegno annuale di Facoltà: Farmaci e Farmacie* 18 maggio 2011 dalle ore 16.00 alle ore 19.00 (Auditorium)

Corsi Monografici

1° Anno

ADE00270 – Apparecchiature dell' area radiologica - *I rilevatori nelle attività di fisica sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine digitale*

Dott.ssa M. Giacometti, Dott.ssa S. Maggi

31 maggio, 7-14-21 giugno 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.30 Aula H

2° Anno

ADE00162 – Sistemi informatici e archiviazione II - *Diagnostica per Immagini Integrata nello Studio dell'Apparato Osteo-Articolare*

Dott. G. Valeri, 10-17-24 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.30 Aula H 31 maggio 2011 dalle ore 15.00 alle ore 17.30 Aula I, 3° Anno

ADE00164 – Sanità pubblica - *Codice deontologico del TSRM*, Prof. R. Giorgetti, 6 maggio 2011 dalle ore 12.00 alle ore 14.00 Aula B

ADE00281 – Sanità pubblica - *Introduzione al controllo di gestione in sanità*, Dott.ssa G. Pettinari, 6 maggio 2011 dalle ore 14.00 alle ore 16.30 Aula B

ADE00275 – Tecniche e apparecchiature di diagnostica per immagini IV - *Rischio nelle attività diagnostiche e nelle procedure invasive*, Dott. ssa E. Adrario, 2-9-16-23 maggio 2011 dalle ore 13.00 alle ore 15.00 Aula H





Università Politecnica delle Marche - Facoltà di Medicina e Chirurgia
in collaborazione con *Le Cento Città*

13° CONVEGNO ANNUALE DELLA FACOLTÀ
Presidente: *Antonio Beninelli*

Farmaci e Farmacie

*Industrie farmaceutiche e Farmacie
di tradizione nelle Marche*

Ancona 18 maggio 2011 ore 16,00
Facoltà di Medicina - Polo Murri

*Francesco Angelini, farmacista, politico ed imprenditore
Stefano Farnham*

*Biosci & C., il Consorzio dell'Industria Farmaceutica nelle Marche
Walter Scatena*

*Le Farmacie di tradizione nelle Province di Pesaro, (Walter De Luigi),
Ancona (M. Lollo-Paliboni), Macerata (Luisanna Capodaglio),
Teramo (Luisanna Capodaglio, Maria Rosella, Anna Maria, Stefano Papetti)*

Altre riviste, Walter Scatena

Modugno, Leopoldo Cappelletti, Salvatore Amoretti





Uomo e Macchina: dall'Automa al Simbionte

"... Ceci pose une dernière question: y aura-t-il un moment où nous ne pourrions plus distinguer l'Homme de la Machine? Hommes mécanisés à outrance, ou machines s'humanisant de plus en plus fortement, la limite va devenir de plus en plus floue. Peut-être même, un jour, n'aurons nous plus le droit moral de faire une distinction quelconque!" (Paul Courbis, Jusqu'où la Machine va-t-elle remplacer l'Homme? 2007; www.courbis.fr/Jusqu-ou-la-Machine-va-t-elle.html).

Il rapporto tra l'uomo e le macchine da lui costruite è una storia almeno bimillenaria ricchissima di successi, di vantaggi pratici, a volte di semplice divertimento e spesso di importanti modificazioni della vita degli uomini, non sempre facilmente accettate. È anche l'affascinante storia, piena di creatività, degli automi: da quelli alessandrini di Erone a quelli settecenteschi ben più famosi, come l'anatra di Vaucanson esibita nei giardini della Tuileries o i numerosi automi antropomorfi (gli "androidi" secondo D'Alembert e Diderot), fino a certi primordiali robot domestico-industriali. Da qualche decennio, il rapporto uomo-macchina ha assunto un'altra connotazione, quella dell'ibridazione tra biologico (nervoso in particolare), meccanico e, soprattutto, elettronico, che si intreccia con la prima ma esprime problemi e prospettive certamente diversi.

È una connotazione che, di primo acchitto, richiama più scenari da letteratura di fantascienza e, soprattutto, cinematografici che problematiche scientifiche o filosofiche. Il rapporto uomo-macchina non è più rappresentato dall'automa o dall'androide, ma dal "simbionte". Questo nuovo rapporto tra l'uomo e la macchina nasce in larga misura per lo straordinario sviluppo dell'informatica e sta connotando la nostra epoca. Si pensi alla possibilità di estendere praticamente a dismisura l'ambito dei nostri contatti grazie alla rete modificando millenarie prassi comunicative e relazionali o a quella di creare interfacce che permettono all'uomo di interagire con macchine mediante l'attività cerebrale. E si pensi infine al grado di raffinatezza raggiunto da macchine costruite in laboratorio e capaci di sostituire parti anatomiche e funzioni fisiologiche, alle macchine invisibili frutto delle ricerche nanotecnologiche e agli studi miranti a produrre robot coscienti e capaci di emozioni.

Questi affascinanti sviluppi portano con sé nuovi problemi scientifici e filosofici, che hanno implicazioni sulla storia evolutiva dell'uomo, ma anche nuove eccitanti prospettive applicative in ambito medico.

Il ciclo di conferenze proposto questo anno da Scienza & Filosofia mira appunto a chiarire la effettiva portata delle nuove conoscenze e dei nuovi scenari e a riconsiderare alcuni dei problemi classici alla luce dei nuovi dati e delle nuove metodologie di studio.

L'elevato profilo scientifico e culturale dei Relatori assicura un notevole approfondimento della materia.

Firenzo Conti



Gli appuntamenti successivi

Venerdì 13 maggio 2011, ore 18,00

Interfaccia cervello-computer: implicazioni cliniche

Niels Birbaumer

Università di Tübingen (Germania)

Venerdì 20 maggio 2011, ore 18,00

Esseri umani e robot umanoidi

Giulio Sandini

Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

Giovedì 26 maggio 2011, ore 18,00

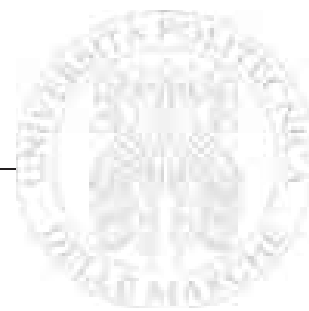
Uomo e Macchina

Giulio Giorello

Università di Milano

Le Conferenze si svolgeranno presso il Rettorato dell'Università Politecnica delle Marche - Piazza Roma, 22





Il dolore

Immagini dall'arte, immagini dalla scienza

Presentazione

Dall'11 al 25 febbraio, si è svolta presso il Rettorato dell'Università Politecnica delle Marche un'iniziativa divulgativa sul dolore, che includeva quattro lezioni (Fiorenzo Conti, Fabrizio Benedetti, Claudio Caputi, Leandro Provinciali) e una mostra nella quale erano esposte opere di due artisti, Roberta Basile e Luca Morici, e immagini scientifiche sul tema. In questo inserto vengono riassunti i quattro interventi e presentate alcune delle immagini della mostra.

Il puzzle del dolore

Fiorenzo Conti

Università Politecnica delle Marche

Nella prefazione a *The Puzzle of Pain* (Penguin Books, Harmondsworth, 1973), Ron Melzack scriveva: "... *pain – one of the most puzzling and challenging problems in biology and medicine. Pain is such a common experience that we rarely pause to define it in ordinary conversation. Yet no one who has worked on the problem of pain has ever been able to give it a definition which is satisfactory to all his colleagues*". Da allora, non solo si è giunti a una definizione soddisfacente (<http://www.iasp-pain.org>), ma si sono compiuti importanti progressi nella comprensione dei meccanismi neurofisiologici del dolore, come la trasduzione degli stimoli nocivi in segnali elettrici, la trasmissione delle informazioni nocicettive (IN) e la loro modulazione.

Trasduzione Negli anni '70, in larga misura per il lavoro del gruppo di Ed Perl a Chapel Hill, fu dimostrato che gli stimoli nocivi attivano recettori specifici (nocicettori) che fanno capo a fibre Aδ e C. Alle fibre Aδ fanno capo 2 tipi di nocicettori: I e II. Il primo risponde sia a stimoli meccanici sia a stimoli termici, il secondo prevalentemente a stimoli meccanici. Alle fibre C fanno invece capo recettori sensibili a stimoli meccanici, termici e chimici, definiti polimodali. Negli ultimi anni si sono avviati estesi programmi di ricerca finalizzati all'individuazione dei canali di trasduzione; anche se i dati sono preliminari esistono prove che questi canali appartengano alla famiglia dei TRPs (*transient receptor potentials*) e degli

ASICs (acid sensitive ion channels). I dati suggeriscono che la sensibilità agli stimoli nocivi termici dipenda da canali TRPV1 e TRPV2 (freddo) e TRPM8 e TRPA1 (caldo), quella agli stimoli nocivi meccanici da canali ASIC 1, 2 e 3 e TRPV2 e quella agli stimoli chimici da canali TRPV1, TRPM8 e TRPA1.

Trasmissione Le fibre afferenti nocicettive Aδ terminano nella lamina I e in alcune lamine profonde (lamina V) del corno dorsale (CD), mentre le fibre C nelle lamine I e II. Qui, le IN attivano i neuroni (neuroni nocicettivi spinali) dai quali originano le vie ascendenti nocicettive del cordone anterolaterale. Questi neuroni sono suddivisi in 2 gruppi: specifici (NNS) e ad ampio spettro dinamico (NASD; sui quali si verifica convergenza di afferenze nocive e innocue). Negli anni '80, il gruppo di Bill Willis a Galveston ha definito la distribuzione laminare dei neuroni d'origine dei fasci ascendenti (spino-talamico mediale e laterale, spinoreticolare, spino-mesencefalico e, più recentemente, spinoipotalamico). Questi studi hanno dimostrato che le IN destinate alla formazione reticolare (inclusi i nuclei che regolano le funzioni cardiorespiratorie), al mesencefalo (in particolare alla formazione grigia periacqueduttale; PAG), al talamo mediale e all'ipotalamo originano prevalentemente da NASD, che forniscono informazioni atte alla mera segnalazione di uno stimolo nocivo; al contrario, le IN che terminano nel complesso VP del talamo (che proietta alle aree somestiche) originano prevalentemente da NNS che, per le loro proprietà, forniscono al SNC le informazioni necessarie alla discriminazione delle caratteristiche dello stimolo. Poiché i nuclei del talamo mediale sono connessi con aree che svolgono un ruolo primario nella genesi delle emozioni, il complesso VP e le aree somestiche sono fondamentali per la discriminazione, le regioni del tronco in cui terminano le fibre spinoreticolari sono cruciali per la regolazione delle funzioni cardiorespiratorie e l'ipotalamo regola le funzioni endocrine ne consegue che questi dati di fatto indicano come la divergenza delle IN nel cervello attivi le regioni cerebrali responsabili delle diverse componenti del dolore (riflesse, discriminativa e affettivo-emozionale) e quindi che il dolore "si forma nel cervello" quando si verifica la loro contemporanea attivazione.





Modulazione Nel 1965, Ron Melzack e Pat Wall pubblicano la celeberrima gate control theory of pain (Science, 150:971-979), innescando una vigorosa azione propulsiva che ha portato all'identificazione del sistema endogeno antinocicettivo. Esiste nel tronco un sistema che modula l'esperienza del dolore in relazione allo stato emotivo del soggetto e al contesto. Cruciale (ma non unico) è il meccanismo che fa capo alla PAG. La PAG proietta a alcuni nuclei del rafe (per esempio, il nucleo rafe magno; NRM) che a loro volta inviano proiezioni serotoninergiche al CD, dove formano sinapsi con inter-neuroni inibitori encefalinergici. Questi, attraverso meccanismi presinaptici (fibre afferenti nocicettive) e post-sinaptici (neuroni d'origine delle proiezioni ascendenti), inibiscono la trasmissione delle IN nel midollo, determinando analgesia. La PAG riceve proiezioni nocicettive dal fascio spinomesencefalico, ma esse sono insufficienti a attivare il meccanismo responsabile dell'inibizione spinale. Affinchè le cellule della PAG attivino i neuroni del NRM è infatti necessario che giungano loro segnali anche dalla corteccia cerebrale (prefrontale, cingolata anteriore, orbitofrontale, parietale). Attraverso questo circuito (e altri analoghi, mediati o meno dagli oppioidi) la corteccia attiva i meccanismi che bloccano la trasmissione delle IN quando il contesto sia tale da compromettere la sopravvivenza dell'individuo o della specie. Questo meccanismo media le influenze "culturali" sulla percezione del dolore, incluse le ampie variazioni documentabili nello stesso soggetto in contesti diversi, tra soggetti o gruppi culturali diversi, nonché fenomeni di grande rilevanza clinica, come l'effetto placebo.

Sono passati più di 40 anni da quando Melzack lamentava la scarsità di conoscenze sul dolore. In questo periodo sono stati compiuti progressi fondamentali e se le ricerche proseguiranno con questo ritmo è facile prevedere che il *puzzle* del dolore sarà meno complesso sia nell'ambito delle conoscenze neurobiologiche (giungendo per esempio a comprendere forme di dolore che, come il dolore psicogeno, ancora sfuggono all'indagine scientifica) sia in quello della terapia.

Aspetti fisiologici e psicologici del dolore

Fabrizio Benedetti

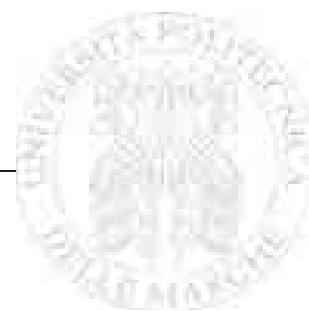
Università di Torino

Che l'esperienza dolorifica varia in base allo stato psicologico del soggetto è osservazione comune nella pratica medica quotidiana. Infatti l'esperienza globale del dolore è diversa in differenti situazioni in cui si trova il soggetto. Per esempio, uno stimolo dolorifico somministrato ad un soggetto che si trova in uno stato di rilassamento provoca una reazione diversa da quella ottenuta tramite una stimolazione nocicettiva applicata in condizioni di stress. Esiste un fenomeno, che va sotto il nome di analgesia da stress, il quale ha un chiaro significato evolutivo. Una tipica situazione è rappresentata dal soldato a cui scoppia una granata sotto i piedi, tranciandogli così una gamba. A volte il soldato riesce a prendere la gamba amputata nelle mani e zoppicando raggiunge la trincea. Solo quando avrà raggiunto un posto sicuro, per esempio la trincea, comincerà a sentire dolore al moncone rimasto. Analogamente, una preda ferita da un predatore non si ferma a leccarsi la ferita, ma cerca di scappare e di raggiungere un posto sicuro. Solo allora sentirà dolore e si leccerà la ferita. Il significato evoluzionistico è chiaro. Al fine di sopravvivere, in certe situazioni è dannoso sentire dolore; di conseguenza, una situazione di stress è in grado di attivare sistemi inibitori endogeni che inibiscono la trasmissione dolorifica. Per esempio, è stato dimostrato che nell'uomo tale inibizione durante lo stress avviene mediante l'attivazione di sistemi oppioidi.

Diversi fattori psicologici possono influenzare il dolore in modo drammatico. Per esempio, dolori di uguale intensità possono essere percepiti in maniera diversa a seconda del connotato emotivo che viene loro attribuito: un dolore da cancro che fa prevedere la morte o il peggioramento clinico della malattia è percepito in modo diverso dal dolore post-operatorio, di pari intensità, poiché in quest'ultimo caso l'individuo ha una prospettiva di guarigione. In tal senso, l'effetto placebo si è rivelato negli ultimi anni un ottimo modello per capire alcuni dei meccanismi psicobiologici di come la componente psicologica agisce sul dolore.

La complessità dell'esperienza globale del dolore è stata studiata dal punto di vista neurobiologico, e oggi conosciamo alcuni dei meccanismi, delle vie e delle regioni cerebrali implicati nell'esperienza dolorifica globale. Per esempio, la caratteristica principale della proiezione nocicettiva all'area somatosensoriale primaria è la capacità





di discriminazione dell'intensità, della durata e della localizzazione dello stimolo. In altre parole, quest'area è responsabile delle capacità discriminative di uno stimolo dolorifico, vale a dire, la sua localizzazione, la sua durata nel tempo e la sua intensità. Le vie dolorifiche che comprendono l'area somatosensoriale primaria vengono definite sistema laterale. Al contrario, aree come la corteccia orbito-frontale e il giro del cingolo, nonché l'area somatosensoriale secondaria, l'insula e l'operculum parietale sono responsabili della componente affettiva-emotiva del dolore, cioè di quella sensazione con connotato negativo che ci fa percepire il dolore come un qualcosa di spiacevole da evitare. In altre parole, potremmo dire che diverse regioni del sistema limbico, particolarmente la corteccia cingolata anteriore, sono responsabili di ciò che chiamiamo sofferenza. Questa parte del sistema nocicettivo, che proietta diffusamente a diverse zone del sistema limbico, viene definita sistema mediale.

Diverse situazioni cliniche fanno meglio comprendere il ruolo del sistema nocicettivo laterale, responsabile della capacità sensoriale-discriminativa, e di quello mediale, responsabile della componente affettiva-emotiva del dolore. Per esempio, molti pazienti con lesioni dell'insula soffrono di un disturbo che va sotto il nome di asimbolia per il dolore. Sebbene questi pazienti sappiano identificare uno stimolo dolorifico, la sua intensità, la sua durata, la sua localizzazione, essi non percepiscono quel connotato negativo spiacevole tipico del dolore. Perciò questi pazienti tollerano stimoli dolorifici intensissimi, fino a procurarsi gravi lesioni, e non mostrano quelle caratteristiche risposte emotive e di difesa che normalmente insorgono durante il dolore. Un altro esempio è rappresentato dall'analgesia indotta mediante ipnosi. Tipicamente, l'ipnosi induce una riduzione della componente emotiva del dolore, mentre la componente discriminativa rimane immutata. Questo vuol dire che i soggetti sotto ipnosi sentono dolore ma lo tollerano di più e soffrono meno. Mediante tecniche di bioimmagine è stato possibile stabilire che durante l'analgesia da ipnosi la corteccia cingolata anteriore (sistema mediale) riduce la sua attività, mentre l'area somatosensoriale primaria (sistema laterale) rimane immutata. Un ulteriore esempio è rappresentato dalle demenze. La percezione dolorifica nella demenza di Alzheimer è alterata, ma solo la componente emotiva. In altre parole, i pazienti Alzheimer sono in grado di identificare uno stimolo dolorifico ma mostrano reazioni emotive ridotte.

I meccanismi, le vie e le aree cerebrali che modulano la

percezione del dolore sono stati in parte identificati. Ci sono infatti aree del sistema nervoso centrale che, in conseguenza di una stimolazione elettrica, producono uno stato di analgesia, determinando una diminuzione dell'esperienza dolorifica. Queste aree, tra cui la corteccia cerebrale, l'ipotalamo ed il tronco encefalico, costituiscono un sistema di controllo discendente del dolore, che arriva fino al midollo spinale.

L'effetto placebo si è dimostrato negli ultimi anni un modello interessante per meglio comprendere questo sistema di controllo discendente del dolore. L'effetto placebo avviene in seguito a somministrazione di un placebo (cioè una terapia finta), ed è un cambiamento organico o mentale che avviene in seguito al significato simbolico che viene attribuito ad un evento o oggetto in ambito sanitario. È importante sottolineare che l'effetto placebo è dovuto al contesto psicosociale intorno alla terapia. Oggi esistono diverse linee sperimentali che indicano che un placebo somministrato a pazienti con dolore attiva i sistemi oppioidi endogeni. Un passo importante nella comprensione di questi meccanismi neurobiologici è stato fatto quando si è osservato che bloccando le sostanze oppioidi endogene prodotte dal nostro cervello con un antagonista oppioide, il naloxone, l'analgesia da placebo scompare. Oggi sappiamo che l'analgesia da placebo è dovuta sia a meccanismi oppioidi che non oppioidi, in relazione alla procedura utilizzata per indurre la risposta placebo.

L'importanza dell'effetto placebo risiede in almeno due aspetti. Il primo riguarda la ricerca clinica in cui si vuole valutare l'efficacia di un nuovo trattamento medico. In tal caso, è necessario paragonare un gruppo di pazienti che riceve il trattamento attivo con un gruppo che riceve un placebo. Il secondo aspetto riguarda la routine della pratica medica, in cui l'effetto placebo è presente giorno dopo giorno nell'interazione fra il medico, e più in generale fra il personale sanitario, e il paziente. In questo caso, il contesto psicosociale intorno al paziente gioca un ruolo importante nella risposta ad una terapia. Per tale motivo, è quindi fondamentale che tutti gli operatori nel settore sanitario sappiano che le loro parole e i loro atteggiamenti hanno un profondo impatto sulla biochimica del cervello del paziente, e che questi cambiamenti biochimici possono influire sul decorso di un sintomo o di una malattia.

Testi di approfondimento

- 1) Benedetti F (2008) *Placebo effects: Understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford: Oxford University Press.
- 2) Benedetti F (2010) *The patient's brain: The neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford: Oxford University Press.



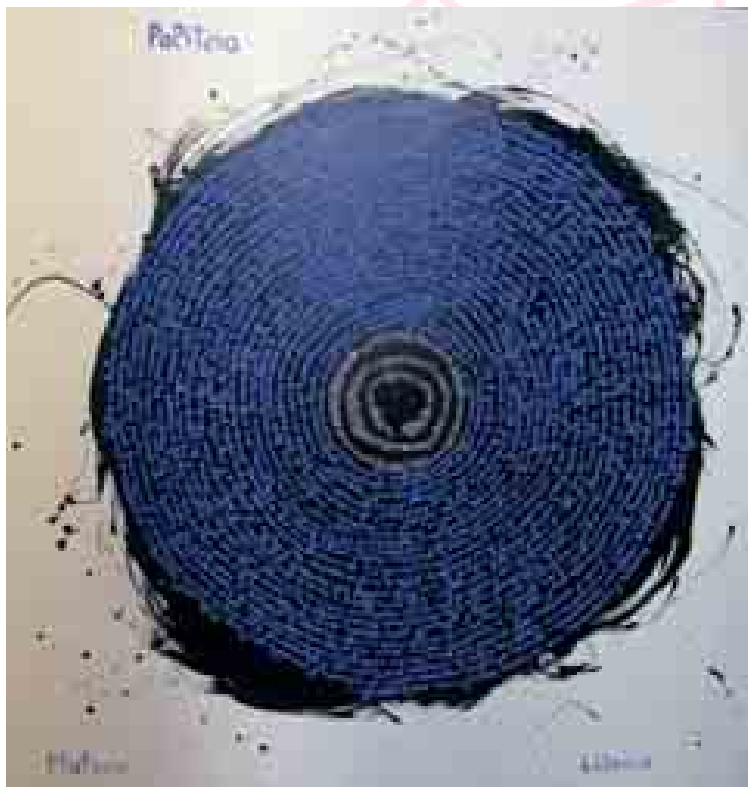


Fig. 2 - La Repubblica. Libro II.

Fig. 1 - Crocevia della mia bocca.



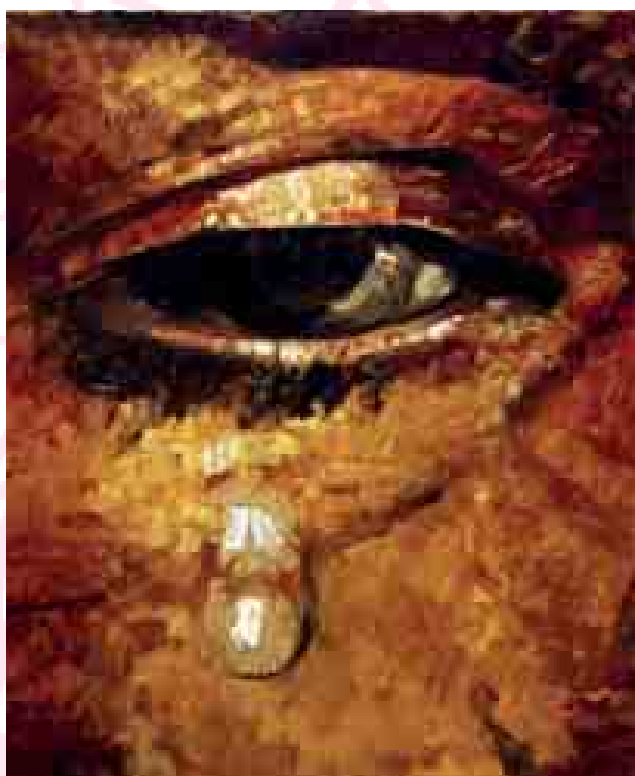


Fig. 3 - Una lacrima.



Fig. 4 - Agonia.



Curare il dolore

Leandro Provinciali, Cecilia Perozzi
Università Politecnica delle Marche

Nel corso degli ultimi anni grande attenzione è stata rivolta alla diffusione dei trattamenti più appropriati per la cura del dolore ed una legge del marzo 2010 ha espresso le indicazioni a tutela del diritto all'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, così come alla promozione della qualità di vita fino al suo termine.

L'impegno del legislatore è stato motivato sia dall'elevata prevalenza del dolore cronico nel nostro paese che dal suo notevole impatto sociale.

Gli strumenti necessari a realizzare una valida applicazione della legge recentemente promulgata si basano su diversi aspetti di ordine medico e sociale: i) crescente competenza dei medici nell'approccio alle diverse condizioni che causano dolore; ii) la disponibilità di risorse terapeutiche adeguate; iii) l'informazione e l'addestramento del paziente e dei familiari; iv) la diffusione di strutture sanitarie dotate di organizzazione adeguata alla cura del dolore.

Gli elementi citati sottolineano un principio fondamentale nell'assistenza al soggetto sofferente di un dolore fisico ad espressione acuta o cronica: la condizione dolorosa non deve essere affrontata in maniera indifferenziata ma gestita secondo le caratteristiche della causa, della fenomenologia, della durata, della persona colpita e degli approcci utilizzabili in ogni caso specifico. In altri termini, nella cura del dolore, così come in altri ambiti medici, è necessario identificare un approccio "su misura" del paziente colpito.

In estrema sintesi è possibile identificare gli elementi che caratterizzano i parametri esposti.

Le condizioni di dolore vengono abitualmente identificate nel dolore nocicettivo, dovuto ad una condizione di danno dei tessuti o degli organi con stimolazione eccessiva delle terminazioni somato-sensitive, dolore neuropatico, dovuto ad abnorme intensità della trasmissione degli stimoli dolorosi per un'alterazione a carico delle strutture periferiche (nervi e radici) o centrali (midollo, encefalo) e dolore misto in cui si sommano le due condizioni. Il riconoscimento della natura del dolore porta a possibilità diverse di rimozione della causa o di trattamento della condizione dolorosa.

La qualità del dolore (urente, tenebroso, ecc) e la sua ricorrenza (correlato o non ad uno stimolo, continuo, acceciale, ecc) esprimono una differente fisiopatologia e

determinano trattamenti diversificati.

La durata del dolore è correlata a meccanismi causali differenti che giustificano un approccio diverso. Nella manifestazione acuta si realizza una stimolazione intensa ma di durata limitata dei recettori che richiede un approccio sintomatico mirato esclusivamente a ridurre l'intensità del sintomo; nelle forme persistenti o croniche si viene a realizzare una stimolazione prolungata che dà luogo ad un potenziamento delle vie nervose di trasmissione con prevalenza della componente eccitatoria e conseguente amplificazione della percezione dello stimolo doloroso associata ad un abbassamento della soglia. Oltre a ciò, nelle forme di dolore cronico si attiva una specifica "memoria del dolore" che si esprime come sofferenza ed induce conseguenze comportamentali, quali la modifica della personalità, l'adattamento dello stile di vita e la compromissione della qualità di vita.

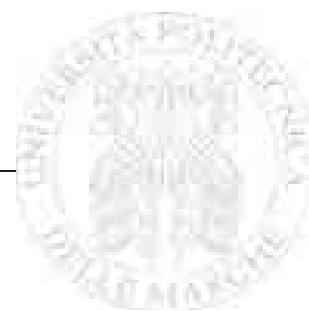
Alla luce degli elementi esposti risulta evidente che gli obiettivi del trattamento non si limitano a ridurre l'intensità del fenomeno doloroso ma comportano un'azione sulla causa (quando possibile) ed un intervento sulla percezione del dolore e sul disagio psicologico che ad esso consegue.

Gli interventi farmacologici si differenziano a seconda della natura del dolore (nocicettivo o neuropatico), della possibile causa, dell'entità, della durata e della sua prevedibile persistenza. L'organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato una scala analgesica sequenziale basata essenzialmente sull'intensità del dolore nocicettivo, nella quale al livello più basso sono gli antiinfiammatori, al medio gli oppioidi deboli ed al più elevato gli oppioidi forti.

Per il dolore neuropatico la differenziazione è basata sulla sede e sulle modalità di compromissione e prevede l'uso di antidepressivi, di anticonvulsivi di anestetici locali e, solo in alcune occasioni, di oppioidi. Ad esempio, nella nevralgia post-erpetica è frequente la percezione di dolore con lo sfioramento (allodinia): in tali circostanze è motivato un intervento iniziale con anestetici locali e quindi con antidepressivi od anticonvulsivi. Per ogni agente farmacologico dovrebbero essere tenute in considerazione l'efficacia sulle singole componenti del fenomeno doloroso e la tollerabilità dell'individuo.

Se si considerano le molteplici variabili che incidono sulla manifestazione dolorosa e sul suo trattamento, appare evidente la necessità di delineare un percorso clinico che offra le migliori garanzie di successo nei confronti di un evento in grado di condizionare fortemente





l'esistenza di un individuo.

In primo luogo appare cruciale raccogliere una storia clinica ricca di elementi caratterizzanti come la qualità del dolore, la localizzazione, la frequenza, i fattori precipitanti od allevianti, i sintomi associati alla condizione di dolore, gli aspetti che influenzano la sua percezione, l'entità della sofferenza e delle manifestazioni psichiche indotte dalla ricorrenza del dolore.

È inoltre essenziale valutare clinicamente il paziente esplorando segni correlati alle possibili cause determinanti il dolore nocicettivo o neuropatico, registrare le procedure diagnostiche eseguite e proporre altre solo se realmente in grado di modificare la gestione del dolore. Per quest'ultimo aspetto può essere significativo segnalare che una recente ricerca condotta presso il Centro Cefalee della Clinica Neurologica degli Ospedali Riuniti ha documentato come esami inappropriati ritardano di molti mesi la diagnosi e le cure specifiche in caso di emicrania, dimostrando altresì che una specifica competenza su una determinata patologia può risultare più utile di indagini particolarmente sofisticate.

La fase di trattamento dovrebbe essere caratterizzata da un approccio specifico relativo al profilo diagnostico attivato evitando di utilizzare indiscriminatamente analgesici potenti, in grado di indurre tolleranza e dipendenza. Oltre alla titolazione dei farmaci utilizzati è opportuna una verifica a breve e medio termine mirata a rivalutare sia il dolore che la qualità di vita.

Il successo terapeutico nella cura del dolore appare condizionato da una serie di elementi che dovrebbero essere oggetto di attenta rivalutazione in caso di fallimento. Essi sono rappresentati dall'appropriatezza del trattamento in relazione alla natura della condizione dolorosa ed alle caratteristiche del soggetto colpito, dalla compliance al trattamento proposto, dall'approccio ai fattori che favoriscono la comparsa od il mantenimento del dolore, dall'informazione e dall'educazione del paziente, dalla relazione terapeutica che si è realizzata fra medico e paziente.

Le speranze di cure sempre più efficaci al trattamento della persona con dolore fisico persistente hanno ormai un valido supporto, espresso dalle condizioni di seguito esposte:

- i) sono disponibili farmaci più selettivi e quindi più efficaci in condizioni specifiche e meglio tollerabili;
- ii) sono diffuse le terapie adiuvanti che potenziano l'azione dei farmaci analgesici o ne limitano gli effetti collaterali;

iii) sta crescendo la competenza dei medici verso le condizioni croniche di dolore, non affidate esclusivamente ai Centri di Terapia del Dolore competenti elettivamente nei trattamenti dei casi resistenti ad approcci mirati, ma distribuite anche in ambiti specialistici coinvolti nella definizione delle condizioni causali;

iv) è stato agevolato l'accesso alle risorse terapeutiche evitando un uso indiscriminato di oppioidi e favorendo approcci specifici;

v) si apprezza una crescente disponibilità dei pazienti all'educazione ed all'addestramento nei riguardi di pratiche mirate a limitare l'insorgenza o ridurre l'intensità del dolore.

Nella pratica medica la cura del dolore rappresenta uno degli obiettivi professionali più significativi in ambito scientifico, relazionale ed etico. A tali valenze va associato l'impegno a promuovere un rapporto produttivo con il soggetto sofferente affinché si renda il paziente protagonista del proprio percorso di cura, così come avviene con successo in altri campi della medicina dove è ormai consuetudine curare la persona malata piuttosto che la malattia.

Curare il dolore difficile

Claudio Caputi

Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona

La OMS ha proposto, fin dal 1986, una "scala" a tre gradini come guida per il trattamento del dolore cronico. Le regole indicate in questa scala permettono di stabilire una strategia terapeutica basata sull'uso corretto dei farmaci garantendo un adeguato controllo del dolore nell'80%-90% dei casi. Tuttavia, in essa, sono assenti indicazioni cliniche per pazienti in cui la somministrazione orale o transdermica di oppioidi forti, anche a pieno dosaggio, non risulta più sufficiente o si accompagna a effetti avversi intollerabili (sedazione, nausea e vomito, stipsi, confusione mentale). Pertanto è da considerare l'introduzione di un quarto gradino ("interventistico") al fine di includere tra le opzioni terapeutiche antalgiche trattamenti invasivi quali i blocchi nervosi, la somministrazione (epidurale e/o subaracnoidea) di anestetici locali, corticosteroidi, oppiacei ecc., la stimolazione midollare elettrica, l'esecuzione di procedure neurolesive. Comunque tali trattamenti possono ed anzi devono, in alcuni casi, essere identificati come prioritari o da asso-





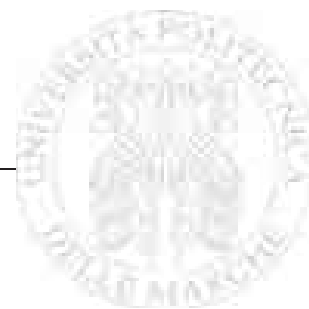
ciare ai farmaci all'atto della valutazione della sintomatologia.

Segue una breve descrizione dei trattamenti interventistici a cui si fa ricorso più frequentemente. Con i blocchi nervosi temporanei (centrali ; periferici) si interviene su aree algiche ben delimitate con insorgenza acuta o ricorrente del dolore per evitare il più possibile incrementi di dosaggio dei farmaci analgesici per non aumentarne gli effetti collaterali. Si utilizzano prevalentemente anestetici locali e farmaci steroidei. Per i blocchi centrali lo spazio più utilizzato è quello peridurale con selettività radicolare. I blocchi periferici tronculari sono spesso eseguiti a livello intercostale. I blocchi nervosi neurolitici (neuroassiali; simpatici) con alcol o fenolo hanno lo scopo di interrompere chimicamente la conduzione nervosa.

Il blocco intratecale, a livello L5-S1 per dolori perineali e rettali in pazienti con invasione neoplastica del retto e/o del sacro con incontinenza sfinterica ed il blocco del ganglio celiaco, per il trattamento dei dolori dell'alto addome da neoplasie pancreatiche, epatiche e gastriche; sono gli unici blocchi neurolitici che, in casi selezionati, trovano una loro indicazione. Quando il paziente ancora risponde alla terapia con oppioidi per via sistemica ma in presenza di intollerabili effetti collaterali (stipsi, sedazione, disorientamento, nausea ecc.) e soprattutto in relazione a rilevanti incrementi di dosaggio, allora la somministrazione spinale continua di farmaci analgesici (per via peridurale; per via intratecale), che porta direttamente il farmaco in alta concentrazione a contatto con i recettori specifici mantenendosi bassa invece la concentrazione sistemica, è l'indicazione di scelta. I vantaggi di questa via di somministrazione sono più che evidenti se si considera che il rapporto con quella orale è di almeno 1 a 300 e di 1 a 100 con quella parenterale e con una qualità e durata di analgesia sensibilmente superiore. Inoltre questa via permette l'utilizzo di farmaci aggiuntivi quali gli anestetici locali, gli alfa2 agonisti con la possibilità di minor incrementi di morfina e di un controllo anche della componente neuropatica del dolore. Da anni è ormai terapia consolidata, nel trattamento degli spasmi muscolari dolorosi refrattari da patologia del SNC,

la somministrazione intratecale di baclofen, agonista dei recettori dell'acido gamma-aminobutirrico. I sistemi di rilascio perimidollare di analgesici sono costituiti fondamentalmente da un catetere e un dispositivo di rilascio del farmaco o pompa (sistema connesso a pompa da infusione elettronica programmabile, totalmente impiantato). L'idea di modulare la trasmissione mediante uno stimolo elettrico risale all'antica Roma (Scribonio osservò che il dolore da gotta poteva essere alleviato dal contatto con una torpedine) e, nel 1967 è stato realizzato il primo impianto di uno stimolatore midollare per il trattamento del dolore cronico, col supporto scientifico della teoria del "cancello" di Melzack e Wall. Il campo elettrico, generato da un elettrodo multipolare posizionato nello spazio epidurale dorsale, stimolerebbe antidromicamente gli assoni di grosso calibro delle colonne dorsali del midollo spinale, determinando la "chiusura del cancello" con conseguente blocco della trasmissione nocicettiva: inoltre attiva il funicolo dorso-laterale e le strutture sopra-spinali che danno origine alle vie discendenti anche nocicettive. La sorgente degli stimoli, delle dimensioni di un pacemaker cardiaco, viene posizionata in una tasca sottocutanea e connessa agli elettrodi mediante tunnel sottocutaneo. Le indicazioni più frequenti per questo tipo di approccio terapeutico sono rappresentate dal dolore neuropatico di origine periferica e gli stati di dolore ischemico. Procedure ablative mediante neurolisi termica con radiofrequenza per via percutanea sono comunemente utilizzate per il controllo di dolori cronici benigni del rachide (denervazione delle faccette articolari) e nelle nevralgie dei nervi cranici (interruzione delle afferenti nocicettive del trigemino o del glossofaringeo). Altra procedura termolesiva, riservata a pazienti oncologici molto selezionati (dolori monolaterali nocicettivi in pazienti con buona aspettanza di vita e qualità di vita normale in assenza di dolore) è la cordotomia percutanea cervicale che consiste nella interruzione mediante una lesione a radiofrequenza del tratto spino-talamico. Utilizzando in tempo reale tutti gli strumenti terapeutici a nostra disposizione con approccio multidisciplinare, potremo controllare il dolore nella quasi totalità dei pazienti, migliorando la loro qualità di vita.





FRANCESCO SARACENI, DEBORA CAPELLI,
PIETRO LEONI
Ematologia
Università Politecnica delle Marche

Lo studio della malattia residua minima nella Leucemia Acuta Mieloide non M3 L'esperienza del centro di Ancona

Introduzione

La Leucemia acuta mielode (LAM) è una malattia neoplastica clonale ematologica caratterizzata da un'estrema eterogeneità genetica, fenotipica e clinica. La sua incidenza è in continuo incremento, specialmente nella popolazione di età superiore a 60 anni¹; nel 2011 negli USA sono stimate 12330 nuove diagnosi e 8950 decessi².

Questi dati si configurano come una sfida nella gestione dei pazienti affetti da LAM, che oggi si affida a un'ampia rosa di parametri tra cui età, performance status, caratteristiche citogenetiche e molecolari del clone leucemico, cui si è aggiunto recentemente lo studio della Malattia Residua Minima (MRM). La malattia residua minima (o submicroscopica) si definisce come la quota di cellule leucemiche residue nel midollo osseo o nel sangue periferico del paziente dopo la chemioterapia; essa non è identificabile con l'esame morfologico ma solo con metodiche immunofenotipiche o molecolari.

Grazie ai moderni protocolli terapeutici, più del 70% dei pazienti adulti affetti da LAM raggiunge la Remissione Completa (RC). Tuttavia circa il 65% di questi va incontro nel tempo a recidiva, e solo il 25-40% sopravvive a lungo termine³; la persistenza della MRM rappresenta proprio il substrato patologico su cui si instaura la recidiva.

I comuni protocolli terapeutici definiscono la remissione completa ematologica con criteri squisitamente morfologici, ovvero come la persistenza nel midollo di una quota di blasti inferiore al 5% della cellularità totale. Tuttavia negli ultimi anni i rapidi progressi nella comprensione dell'eziologia della LAM e delle neoplasie ematologiche in genere, uniti all'affinamento delle metodiche, hanno aumentato notevolmente la sensibilità e la specificità delle tecniche di rilevazione delle cellule leucemiche residue, così da dimostrare sempre più spesso la persistenza di malattia in pazienti in RC morfologica e citogenetica⁴. Oggi le tecniche di comune impiego per la rilevazione della MRM raggiungono livelli di sensibilità 100-1000 volte maggiori rispetto allo studio morfologico, consentendo evidentemente una valutazione più obiettiva della risposta al trattamento⁵ e quindi una più lungimirante pianificazione di programmi post-remissionali basati sul rischio individuale di recidiva.

Tra le molteplici tecniche di studio della MRM attualmente in uso assumono oggi un ruolo di primo piano lo studio dei fenotipi aberranti mediante CFMP (Citometria a Flusso Multi Parametrica) e l'amplificazione di geni leucemia-associati

mediante RQ-PCR (Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction).

Lo studio fenotipico mediante CFMP si basa sull'identificazione dei Fenotipi Leucemia Associati (FLA) mediante pannelli composti da set di anticorpi monoclonali associati a differenti fluorocromi; i FLA sono pattern antigenici di membrana che vengono espressi tipicamente dal clone neoplastico, mentre sono assenti o estremamente rari nelle cellule ematopoietiche normali del midollo osseo. La presenza di FLA sulla membrana delle cellule leucemiche rappresenta dunque un'etichetta del clone maligno, ed è quindi la base per lo studio fenotipico della MRM.

La RQ-PCR studia invece la MRM mediante la ricerca di geni anomali espressi dal clone leucemico; i target della RQ-PCR correntemente utilizzati per la ricerca della MRM nella LAM includono geni di fusione (es. PML-RAR α , AML1-ETO, CBF β -MYH11), mutazioni geniche rilevabili e quantificabili mediante primers mutazione-specifici (es. MLL-PTD, FLT3-ITD, CEBPA, NPM1) e trascritti di geni normali, ma espressi in maniera abnorme (es. WT1). Il WT1 (Wilms Tumor gene 1) è un gene oncosoppressore che deve la sua fama al tumore di Wilms, dove si è visto che la sua mutazione porta allo sviluppo della neoplasia; tuttavia l'evidenza che il WT1 risulta mutato in più del 70% delle LAM ha portato a una crescente attenzione nei suoi confronti, e da numerosi studi è emerso come la sua mutazione rappresenti un fattore prognostico negativo indipendente nei pazienti adulti con LAM, essendo chiaramente associata a un maggior rischio di recidiva. D'altra parte l'elevata frequenza della mutazione fa sì che esso si sia recentemente guadagnato un posto di primo piano come target molecolare nello studio della MRM.⁶

Scopo dello studio

Il nostro lavoro si inserisce nel filone di studi della MRM nella LAM, in recente e progressiva espansione, apportando la novità del confronto tra due tecniche di analisi, aspetto finora mai indagato nella LAM dell'adulto.

Lo studio ha previsto la ricerca della MRM a quattro checkpoint lungo il percorso terapeutico dei pazienti, appaiando lo studio fenotipico a quello molecolare, con l'obiettivo di analizzare l'impatto prognostico dei dati rilevati con l'una e l'altra metodica in termini di sopravvivenza libera da malattia, incidenza di recidiva e sopravvivenza globale. In particolare il parallelo tra le due tecniche ci ha consentito un'analisi obiettiva della validità delle metodiche, evidenziando caso per caso l'impatto dei dati ottenuti sulla prognosi dei pazienti, con particolare attenzione alla capacità di anticipare la recidiva ematologica, a tutt'oggi causa principale di fallimento della terapia.

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra maggio 2008 e settembre 2010

Tesi discussa il 26-10-2010 dal Dott. Francesco Saraceni, Relatore il Prof. Pietro Leoni, Co-relatore la Dott.ssa Debora Capelli.



sono stati seguiti nella Clinica di Ematologia degli Ospedali Riuniti di Ancona 62 pazienti affetti da Leucemia Acuta Mieloide non Promielocitica; tra questi, i pazienti inclusi nel protocollo di studio della Malattia Residua Minima sono stati 32, il 51,6% del totale inizialmente osservato. I criteri di inclusione dello studio sono stati l'espressione, alla diagnosi, del trascritto del gene WT1 e/o di almeno un FLA (fenotipo leucemia associato) e l'avviamento a cicli di chemioterapia intensiva e/o al trapianto autologo o allogenico.

Alla diagnosi abbiamo studiato l'espressione dei FLA e del WT1 in tutti i pazienti inclusi nel protocollo; questo ha permesso di caratterizzare, dal punto di vista fenotipico e molecolare, i blasti leucemici e quindi di assegnare a ogni soggetto un profilo clone-specifico. Successivamente abbiamo ricercato la presenza della MRM a quattro precisi checkpoint lungo il percorso terapeutico dei pazienti (post induzione, post consolidamento, post trapianto e follow-up) mediante studio fenotipico (CFMP) e molecolare (RQ-PCR) (figura 1). Sono stati esaminati un totale di 138 campioni di sangue midollare (28 post induzione; 25 post consolidamento; 14 post trapianto; 71 al follow up); in 85 di questi è stato possibile effettuare lo studio simultaneo della MRM mediante le due tecniche, mentre i restanti 53 sono stati analizzati con l'una o l'altra

metodica (CFMP o RQ-PCR). Lo studio simultaneo mediante CFMP e RQ-PCR è stato eseguito sullo stesso campione di sangue midollare mediante la separazione in due differenti provette; una inviata al Laboratorio di Citometria del Servizio Regionale di Immunologia Clinica degli Ospedali Riuniti di Ancona per

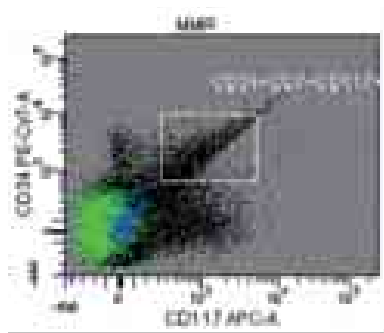


Fig 1 - Studio fenotipico della MRM. Ricerca di una popolazione esprimente il FLA CD34+CD7+CD117+.

le indagini fenotipiche, e una inviata al Laboratorio di Ematologia dell'Università Politecnica delle Marche per le indagini molecolari.

Risultati

Dal confronto fra le metodiche è emerso un tasso complessivo di concordanza pari al 77,6%, e l'analisi della correlazione bivariata con il calcolo del coefficiente di Pearson ha confermato una significativa correlazione tra i valori di MRM rilevati con le due tecniche, in particolare nel post induzione (Coefficiente di Pearson=0,975; $p=0,001$) e nel post trapianto (Pearson=0,983; $p=0,001$).

Il calcolo dei parametri di accuratezza ha mostrato per

il test molecolare (RQ-PCR) una sensibilità pari al 93% (IC95%=0.854-1) e una specificità pari al 95% (IC95%=0.911-0,986); per quanto riguarda invece il test fenotipico (CFMP) è stata evidenziata una sensibilità del 100% e una specificità dell'86% (IC95%=0.78-0.94). Sulla base dei dati riportati nelle tabelle 2x2 abbiamo inoltre calcolato il valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) dei due test; il test molecolare ha mostrato un VPP pari a 0,87 e un VPN pari a 0,97, mentre il test fenotipico ha mostrato un VPP di 0,67 ed un VPN di 1.

Successivamente abbiamo esaminato la correlazione tra valori di MRM e l'evento recidiva, che ha mostrato come i livelli mediani di MRM siano significativamente più elevati

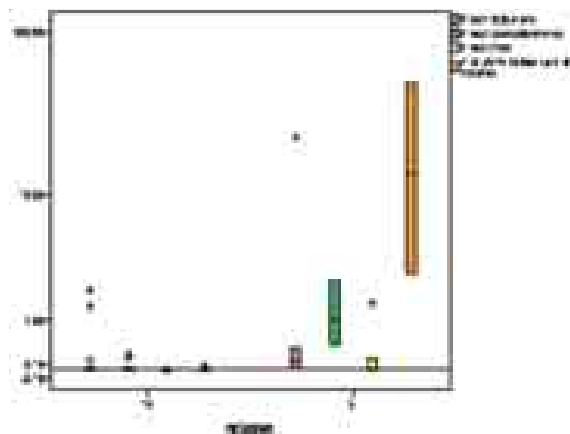


Fig 2 - Valori della MRM ottenuti con lo studio fenotipico per i FLA rapportati all'evento recidiva: a sinistra i pazienti che hanno mantenuto la remissione, a destra i pazienti che sono andati incontro a recidiva; la barra orizzontale rappresenta il cut off impostato al valore di 0,035%.

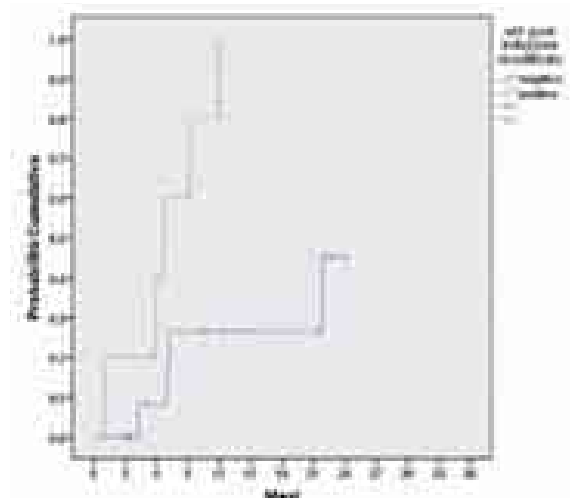
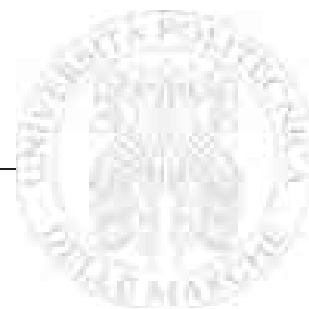


Fig 3 - Incidenza di recidiva nei pazienti con MRM molecolare post induzione positiva e negativa.



nei pazienti che sono andati nel tempo incontro a recidiva, rispetto a quelli che hanno invece mantenuto la remissione; il dato risulta particolarmente evidente per lo studio fenotipico (figura 2).

Il passo successivo è stato lo studio del significato prognostico della positività della MRM ai 4 checkpoint in esame; in particolare l'analisi statistica multivariata ha mostrato come una MRM molecolare positiva al post induzione, al follow up e al post trapianto correli con un'aumentata incidenza di recidiva e una ridotta sopravvivenza globale. Risulta particolarmente significativo il dato del post induzione, con un RR (rischio relativo) di recidiva pari a 9.9 ($p=0,002$), e del follow up, con un RR di recidiva di 10.6 ($p=0,005$) e un RR di morte di 3.9 (IC95%= 1,1-13,6; $p=0,03$) (figura3).

Dall'analisi multivariata dei dati ottenuti mediante studio fenotipico della MRM non sono invece emersi risultati statisticamente significativi in termini di incidenza di recidiva e sopravvivenza globale.

Infine il confronto statistico tra la curva di incidenza cumulativa di recidiva e quelle di positività della MRM molecolare e fenotipica, effettuato allo scopo di valutare la capacità delle due metodiche di anticipare la recidiva, ha mostrato come l'immunofenotipo sia gravato dalla presenza di alcuni falsi positivi (MRM positiva in assenza di recidiva) anche se, dall'analisi seriata dei dati relativi ai pazienti recidivati, abbia-

mo scoperto come il rilievo di una MRM fenotipica positiva anticipi in media di 2 mesi (range 0.1-6) la diagnosi di recidiva ematologica, al contrario della MRM molecolare, che anticipa invece la recidiva di soli 0,6 mesi (range 0-1) (figura 4).

Conclusioni

Lo studio della MRM nei pazienti affetti da LAM assume un ruolo potenzialmente decisivo nella stratificazione prognostica e nella pianificazione terapeutica. Dai nostri dati è emerso che i risultati ottenuti con le due metodiche di indagine della MRM messe a confronto presentano una buona correlazione; lo studio molecolare si conferma come un test equilibrato ed affidabile in termini di accuratezza e predittività, mentre lo studio fenotipico evidenzia difetti di accuratezza, ma raggiunge valori sorprendenti di predittività negativa, oltre a mostrare un maggior potere di anticipazione della recidiva. In termini più strettamente clinici i nostri dati hanno mostrato come la rilevazione di una MRM positiva post induzione correli significativamente con un alto rischio di recidiva e una bassa sopravvivenza. Ciò apre la strada ad un nuovo concetto di tailored therapy, fondato oltre che sulla valutazione dei classici fattori prognostici paziente e malattia dipendenti, anche sulla qualità della risposta alla terapia, indagata al meglio con l'utilizzo complementare di studi fenotipici e molecolari. Sono comunque auspicabili studi comparativi più ampi volti a una definizione più accurata del reale potere predittivo delle due metodiche e alla soluzione di questioni tecniche di forte impatto clinico quali l'adeguamento dei cut off e la scelta del checkpoint di analisi più strategico per una ottimale pianificazione terapeutica.

Bibliografia essenziale

- 1) Jabbour E, Este E, Kantarjian M. Adult Acute Myeloid Leukemia. Mayo Clin Proc. 2006; 81(2):247-260.
- 2) <http://Seer.cancer.gov>
- 3) Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, Maurillo L, Tamburini A, Cox C, Battaglia A, Catalano G, Del Moro B, Cudillo L, Postorino M, Masi M, and Amadori S. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. Blood. 2000;96:3948-3952.
- 4) Béné MC and Kaeda JS. How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European LeukaemiaNet. Haematologica 2009;94:1135-1150.
- 5) Dario Campana, MD, PhD. Minimal Residual Disease Studies in Acute Leukemia. Am J Clin Pathol 2004;122(Suppl 1):S47-S57.
- 6) Renneville A, Boissel N, Zurawski V, Llopis L, Biggio V, Nibourel O, Philippe N, Thomas X, Dombret H, Preudhomme C. Wilms tumor 1 gene mutations are associated with a higher risk of recurrence in young adults with acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association. Cancer. 2009 Aug 15;115(16):3719-27.

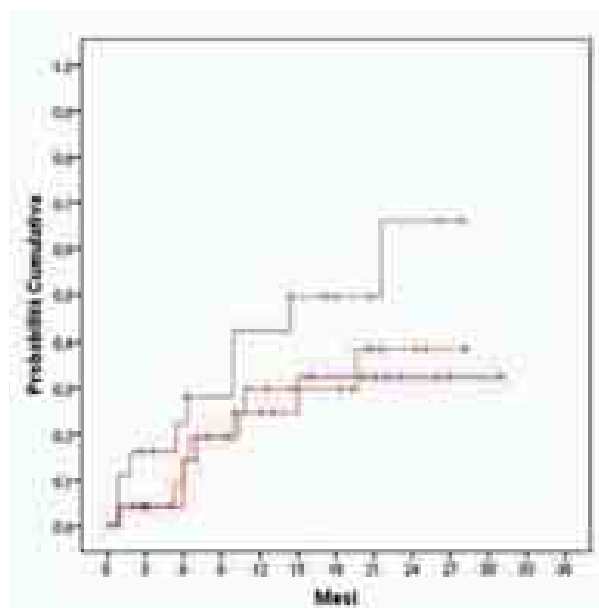


Fig. 4 - Confronto tra le curve di incidenza cumulativa. Azzurro: incidenza cumulativa di MRM fenotipica positiva; rosa: incidenza cumulativa di MRM molecolare positiva; arancio: incidenza cumulativa di recidiva.



Trattamento chirurgico delle metastasi cerebrali

Fattori prognostici e attuali prospettive

Introduzione

Le metastasi cerebrali costituiscono il più frequente tumore intracranico dell'adulto, con un'incidenza di 200 000 abitanti/anno (USA). La fascia d'età più colpita risulta compresa tra la V e la VII decade. Il tumore primitivo che più frequentemente metastatizza a livello intracranico è di origine polmonare (50-60% delle metastasi cerebrali), seguono il tumore mammario (15-20%), il melanoma (5-10%), il tumore del colon-retto (4-6%), il tumore del rene (2%), oppure la lesione metastatica può avere origine sconosciuta. Meno frequentemente coinvolti sono i tumori primitivi di altre sedi. L'encefalo risulta la sede più colpita (80% dei casi); più rare sono le localizzazioni cerebellari (15%) e tronco-encefaliche (5%). I sintomi d'esordio sono generalmente correlati all'instaurarsi di ipertensione endocranica o alla compromissione locale generata dalle lesioni; in circa un terzo dei casi le lesioni risultano silenti. Come esame di primo livello per la diagnosi è impiegata la TC, data la maggior rapidità di esecuzione; tuttavia la RM risulta l'esame *gold standard* per le maggiori sensibilità e specificità.

OBIETTIVI Lo scopo del nostro studio è di valutare la sopravvivenza dei pazienti del campione analizzato, sottoposti ad intervento neurochirurgico di asportazione, e di determinare il tempo di progressione o di recidiva delle lesioni. Ulteriore obiettivo è quello di identificare i fattori prognostici in grado di influenzare la sopravvivenza globale dei pazienti in modo statisticamente significativo.

MATERIALI E METODI Lo studio retrospettivo ha preso in considerazione un campione di 77 pazienti affetti da metastasi cerebrali, trattati con intervento neurochirurgico di asportazione tra il Marzo 2002 e il Dicembre 2008 presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. E' stata valutata la significatività statistica dei seguenti fattori prognostici: istologia del tumore primitivo; sede, dimensioni, numero e modalità d'esordio delle lesioni metastatiche; età del paziente; punteggio di Karnofsky pre e post-operatorio; presenza di epilessia pre e post-operatorie; entità dell'asportazione neurochirurgica e aggiunta di Radioterapia post-operatoria. Lo studio statistico dei dati è stato effettuato con un'analisi univariata (metodo Kaplan-Meier) e successivamente, i fattori prognostici risultati

**DENISE BRUNOZZI, M. IACOANGELI,
MASSIMO SCERRATI**
Neurochirurgia
Università Politecnica delle Marche

statisticamente significativi, sono stati valutati con un'analisi multivariata (*Cox proportional-hazards regression*).

Risultati

La mediana di sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione delle metastasi cerebrali e la mediana del tempo di comparsa di recidiva o di progressione della malattia sono risultate, rispettivamente, di 9 e 6 mesi.

All'analisi univariata l'istologia del tumore primitivo ($P=0,0068$), le dimensioni ($P=0,0161$), il KPS post-operatorio ($P=0,0001$), l'entità dell'asportazione ($P=0,0437$) e l'aggiunta di Radioterapia post-operatoria ($P=0,0001$) sono risultati fattori prognostici statisticamente significativi. La sede ($P=0,6495$) e il numero delle lesioni ($P=0,3026$), l'età del paziente ($P=0,7373$), la modalità di esordio delle lesioni

($P=0,2371$), la presenza di epilessia pre ($P=0,5283$) e post-operatorie ($P=0,9599$) non si sono rivelati fattori in grado di influenzare in modo statisticamente significativo la sopravvivenza. Il KPS pre-operatorio ($P=0,0523$) si è dimostrato ai limiti della significatività statistica. Tra i fattori statisticamente significativi all'analisi univariata solo il KPS post-operatorio ($P=0,0019$) e l'aggiunta di Radioterapia ($P=0,0035$) hanno mantenuto la significatività statistica all'analisi multivariata.

Discussione

Confrontando i dati ottenuti dallo studio del nostro campione con i dati raccolti dalla letteratura scientifica internazionale, è stato possibile mettere in evidenza le similitudini, ma anche alcune differenze di risultato rispetto agli studi condotti da altri Autori. In accordo con la letteratura scientifica internazionale l'istologia del tumore primitivo, le dimensioni e l'entità dell'asportazione chirurgica delle lesioni metastatiche sono risultate fattori in grado di influenzare la prognosi in maniera statisticamente significativa all'analisi univariata. Tuttavia questi hanno perso signifi-

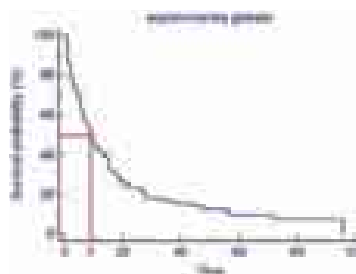


Fig. 1 - Sopravvivenza globale e mediana di sopravvivenza.

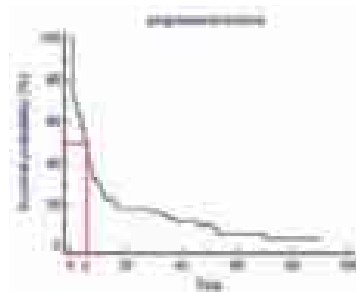


Fig. 2 - Time To Progress e mediana di Time To Progress.

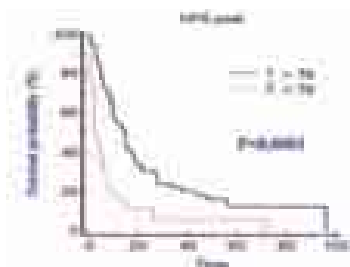
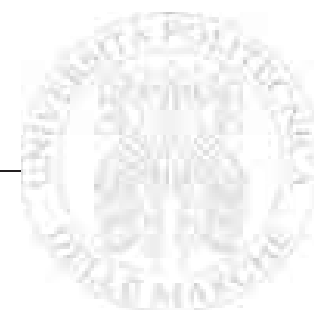


Fig. 3 - Cfr sopravvivenza pz con KPS maggiore e minore 70.

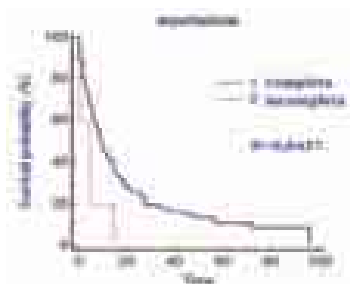


Fig. 4 - Cfr sopravvivenza pazienti con asportazione chirurgica completa e incompleta.

ficatività statistica all'analisi multivariata, verosimilmente in relazione all'esiguità di casi dei tumori primitivi più rari nella nostra casistica, per quanto attiene all'istologia, ed al decesso occorso per progressione sistemica, e non cerebrale, di malattia, per quanto riguarda l'entità dell'asportazione.

In accordo con la letteratura scientifica internazionale risulta, inoltre, la significatività statistica del KPS post-operatorio e dell'aggiunta di Radioterapia post-operatoria.

Dallo studio si è delineata la non significatività, ai fini della sopravvivenza, della sede delle

metastasi, della modalità d'esordio delle lesioni e della presenza di epilessia pre e post-operatorie; confermando quanto già dichiarato in letteratura.

L'età del paziente, il numero delle lesioni e il KPS pre-operatorio (ai limiti della significatività statistica) non sono risultati fattori in grado di incidere in modo significativo sulla prognosi, contrastando con quanto affermato in letteratura. Questa disparità di risultati può essere spiegata dall'esiguo numero di pazienti (3) con lesioni cerebrali multiple presenti nel nostro campione per quanto attiene al numero delle lesioni, e dalla maggioranza dei pazienti (63/77) che godeva di buon *performance status*, a prescindere dall'età anagrafica, per quanto riguarda gli altri due fattori prognostici.

Conclusioni

Dal nostro studio l'asportazione completa della lesione, il mantenimento di una buona funzione neurologica post-operatoria e il completamento terapeutico mediante Radioterapia emergono come i requisiti iniziali per poter garantire una lunga sopravvivenza, fermo restando che l'i-

stologia del tumore primitivo abbia sempre un ruolo determinante nella prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali. Il KPS pre-operatorio è risultato ai limiti della significatività statistica in quanto la maggior parte dei pazienti godeva di un buon *performance status* pre-operatorio: tale valore variava dopo l'intervento e rendeva i gruppi differenti sul piano statistico, restituendo al KPS il valore che gli è riconosciuto in letteratura. In definitiva, dunque, secondo quanto sopra, anche i nostri dati sembrano confermare il valore del KPS. Per quello che riguarda il numero delle lesioni metastatiche, abbiamo ottenuto una sopravvivenza minore nei pazienti con lesioni multiple, anche se l'esiguo numero di pazienti (3) della nostra casistica non ha consentito di esaminare la rilevanza di questo fattore prognostico.

Bibliografia

- 1) Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al, The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline, J Neurooncol 2010, 96:85-96;
- 2) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al, Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial, The Lancet 2004, 363:1665-1672;
- 3) Fujimaki T, Surgical treatment of brain metastases, Int J Clin Oncol 2005, 10:74-80;
- 4) Gaspar LE, Metha MP, Patchell RA et al, The role of whole brain radiation therapy in the management of the newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline, J Neurooncol 2010, 96:17-32;
- 5) Gavrilovic IG and Posner JB, Brain Metastases: epidemiology and pathophysiology, J Neurooncol 2005, 75:5-14;
- 6) Kaal ECA, Taphoorn MJB and Vecht C, Symptomatic management and imaging of brain metastases, J Neurooncol 2005, 75: 15-20;
- 7) Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al, The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline, J Neurooncol 2010, 96:33-43
- 8) Martin JJ and Kondziolka D, Indication for resection and radiosurgery for brain metastases, Curr Opin Oncol 2005, 17:584-587;
- 9) Nieder C and Metha M, Prognostic indices for brain metastases - usefulness and challenges, Radiat Oncol, Mar 2009, 4:10;
- 10) Rajendra T, Lee KA, Thomas J et al, Results of surgical treatment for cerebral metastases; J Clin Neurosci 2003, 10:190-194;
- 11) Shibamoto Y, Sugie C and Iwata H, Radiotherapy for metastatic brain tumors, Int J Clin Oncol 2009, 14:281-288;
- 12) Soffietti R, Cornu P, Delattre JY et al, Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an European Federation of Neurological Societies Task Force, Europ J Neurol 2006, 13:674-681;
- 13) Soffietti R, Rudà R and Trevisan E, Brain Metastases: current management and new developments, Curr opin Oncol 2008, 20:676-684;
- 14) Berger MS and Prados MD, Textbook of Neuro-Oncology, Elsevier Saunders, 2005;
- 15) Raizer JJ and Abrey LE, Brain Metastases, Springer 2007.





I quattro Cavalieri dell'Apocalisse

Le sostanze psicoattive fanno parte della nostra cultura fin dall'antichità. Molte di queste come la nicotina, la morfina, la caffeina, la cocaina e il tetraidrocannabinolo (THC) sono ricavate dalle piante e per le popolazioni antiche erano disponibili nella loro forma naturale. Stessa cosa può essere detta per l'alcol, ottenuto dalla fermentazione naturale dello zucchero da parte dei lieviti. Attualmente l'abuso di droghe e di alcol rappresenta una importante piaga della nostra società a livello mondiale. La dipendenza dalla droga (*"drug addiction"*) viene considerata un disordine cronico, recidivante, caratterizzato dalla ricerca compulsiva della sostanza; tale stato origina da un *continuum*, che parte dall'uso di quantità minime e giunge all'abuso ed alla tossicodipendenza, stato in cui la sostanza continua ad essere assunta nonostante le conseguenze deleterie che questo comporta per l'individuo, sia a livello socio-economico, che per quanto riguarda la salute stessa. L'uso continuativo di una determinata sostanza deriva dalle azioni esplicitate dalla stessa a livello neurochimico; queste azioni includono effetti di rinforzo positivo che progressivamente conducono a cambiamenti neurobiologici a livello del circuito di ricompensa cerebrale. La via mesolimbica dopaminergica dall'area tegmentale ventrale al *nucleus accumbens* rappresenta una importante componente di questo circuito, la cui attivazione ha un ruolo fondamentale nel comportamento motivato naturale, rendendo piacevole il nutrirsi, il bere, le interazioni sociali, il comportamento sessuale, quello materno ecc., fondamentali per la sopravvivenza della specie. Le sostanze d'abuso determinano un aumento dei livelli di dopamina in quest'area cerebrale, promuovendo una maggiore attivazione della funzionalità del circuito, con conseguente rinforzo positivo associato all'assunzione di droghe. I cambiamenti neurochimici che si verificano hanno importanti ripercussioni anche a livello comportamentale; come conseguenza la dipendenza è spesso accompagnata da una forte urgenza ad assumere la droga (*"craving"*), nonché a tolleranza (diminuzione della risposta alla somministrazione di una sostanza dopo ripetute esposizioni ad essa). La dipendenza può essere sia psichica che fisica; proprio quest'ultima è associata ad un adattamento dell'organismo alla sostanza per cui una brusca riduzione o sospensione dell'assunzione della stessa determina l'insorgenza della sindrome di astinenza, caratterizzata sia da sintomi a livello psichico che fisico e che costringe il tossicodipendente ad assumere ancora droga (ricaduta) per alleviare tali sintomi.

I quattro Cavalieri dell'Apocalisse: alcol etilico, THC, cocaina, eroina

Alcol etilico. L'alcol rappresenta una delle sostanze psicoattive più comunemente utilizzate ed è con certezza la sostanza di cui si fa maggiore abuso. Sebbene l'alcol provochi effetti drammatici sull'umore, sul comportamento, sul penisiero ed il

SIMONA MAGI, PASQUALINA CASTALDO,
VINCENZO LARICCIA, SALVATORE AMOROSO
Sezione di Farmacologia
Università Politecnica delle Marche

suo uso cronico danneggi sia l'individuo che la società, molte persone accettano il suo utilizzo, non considerandolo una droga. In realtà rappresenta attualmente una piaga sociale in molti paesi europei e negli USA.

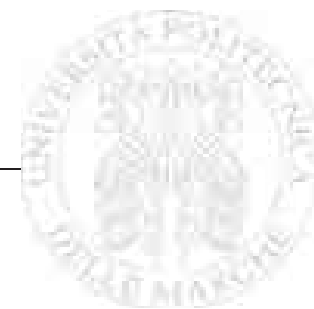
L'alcol è il capostipite naturale delle sostanze identificate come deprimenti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ed è legato alla cultura occidentale sin da tempi remoti. In America l'uso di alcol è iniziato con i primi immigrati, ma la sua storia è molto più lunga; infatti già forse dall'8000 A.C. l'idromele ricavato dalla fermentazione del miele, cominciò ad essere la prima bevanda alcolica. L'assorbimento dell'alcol è estremamente rapido, inizia immediatamente dopo l'ingestione e si completa in un tempo variabile dai 15 ai 40 minuti. La sua presenza nel sangue è riscontrabile entro 5 minuti dall'ingestione e raggiunge la massima concentrazione in un tempo compreso tra i 30 minuti e le 2 ore. L'alcol diffonde rapidamente in tutto l'organismo, colpendo molti organi ed apparati, incluso il cervello. La velocità di assorbimento, di distribuzione e di *clearance* dell'alcol sono modificate da vari fattori che contribuiscono all'ottenimento di livelli sanguigni molto variabili. Per questo motivo gli effetti comportamentali dell'alcol sono descritti sulla base della concentrazione alcolica nel sangue (*blood alcohol concentration*, BAC) piuttosto che dalla quantità assunta. L'alcol viene frequentemente addizionato ad altre sostanze (cocaina, mdma) e farmaci (benzodiazepine, barbiturici), di cui potenzia gli effetti, a volte letali. Per quanto riguarda il metabolismo e l'eliminazione dell'alcol, il 10% circa viene eliminato tramite il respiro, il sudore e le urine; il 90% viene metabolizzato a livello epatico; in piccola parte viene metabolizzato a livello della mucosa gastrica con differenze legate al sesso dell'individuo: infatti la metabolizzazione a livello gastrico

è maggiore nei maschi che nelle femmine. L'assunzione di farmaci e l'età dell'individuo sono altre componenti che determinano differenze in questo senso. Come accade per tutte le droghe della classe sedativo-ipnotica, dopo l'assunzione di alcol a basse dosi,



Fig. 1 - L'alcol, uno dei quattro cavalieri.





l'individuo si sente rilassato e meno ansioso, effetti che in un contesto sociale vivace rendono l'individuo più socievole, loquace ed amichevole. Tuttavia l'autopercezione ed il giudizio vengono compromessi, portando ad un aumento dei comportamenti a rischio. L'assunzione di dosi progressivamente maggiori di alcol porta dall'euforia all'alterazione del comportamento, con forte riduzione delle percezioni, difficoltà nella deambulazione, fino alla confusione mentale ed al coma. Allo stesso modo gli effetti acuti sulla memoria variano con la dose. L'assunzione rapida di dosi elevate di alcol può produrre perdita della memoria a breve termine, questa amnesia viene definita blackout ed è un evento molto comune, sia tra gli alcolisti che tra i bevitori occasionali. Oltre ad effetti negativi a carico del SNC, l'alcol ha diversi effetti anche a carico di altri organi ed apparati che includono: il sistema cardiovascolare, l'apparato urinario, l'apparato riproduttivo, l'apparato gastrointestinale ed il fegato.

Tetraidrocannabinolo (THC). Il THC rappresenta la sostanza d'abuso illecita più diffusa. Questa viene ottenuta dalla pianta della canapa indiana (*cannabis sativa*, varietà indica e varietà americana), i principi psicoattivi sono contenuti in ogni parte della pianta, tuttavia la concentrazione maggiore si ha nelle infiorescenze.



Fig. 2 - *Cannabis sativa*.

La pianta della canapa indiana contiene almeno 400 composti chimici, più di 60 cannabinoidi (fra i più importanti: cannabinoide, cannabidiolo, THC). Tra i vari composti, il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 THC) è il responsabile della maggiore parte

degli effetti psicoattivi. La cannabis è disponibile sotto diverse forme che includono la marijuana, l'hashish e l'olio di hashish.

La *marijuana* è costituita da una miscela di foglie secche e sbriciolate, piccoli steli ed estremità fiorite. La sua potenza varia in base alla famiglia genetica della pianta ed alle sue condizioni di crescita. L'*hashish* invece consiste primariamente nella resina prodotta dalle infiorescenze, sebbene anche altre parti dei fiori e delle foglie potrebbero essere incluse nella sua preparazione, la sua potenza dipende soprattutto da come è stato preparato. Un tipo particolarmente potente di hashish è rappresentato dall'*olio di hashish*, un estratto alcolico ridotto ad olio liquido e viscoso, simile a catrame, con un elevato contenuto in THC (circa 10-30% e, in taluni casi, fino al 60%). Generalmente queste sostanze vengono fumate, il THC viene

facilmente assorbito attraverso i polmoni, dopo aver raggiunto il picco a livello plasmatico, le concentrazioni di THC iniziano a diminuire, sia perché viene metabolizzato, sia perché si distribuisce. Infatti, grazie alle sue proprietà lipofile, il THC supera la barriera emato-encefalica e penetra rapidamente nell'encefalo; si accumula nell'organismo (in particolare nel tessuto adiposo) e la sua presenza può essere rintracciata anche a mesi di distanza dall'ultima assunzione.



Fig. 3 - Foglie di Cannabis.

Il THC esplica le sue azioni a livello centrale a causa dell'interazione con i recettori CB1, appartenenti al sistema degli endocannabinoidi. I recettori CB1 nel SNC sono prevalentemente espressi a livello dei gangli della base, del cervelletto, dell'ippocampo, della corteccia, e nel nucleus accumbens. La loro elevata densità nel sistema motorio extrapiramidale e nel cervelletto spiegherebbe gli effetti dei cannabinoidi sulle funzioni motorie. Gli effetti sui processi cognitivi e mnemonici potrebbero essere dovuti alla presenza dei recettori nell'ippocampo e nella corteccia. La scoperta di recettori nello striato ventromediale e nel *nucleus accumbens* suggerisce invece l'esistenza di una relazione con i neuroni dopaminergici, e quindi con i processi di gratificazione cerebrale. L'assenza dei recettori CB1 nel tronco cerebrale, dove sono localizzati i centri regolatori della funzione respiratoria e cardiaca, si accorda bene con la bassa letalità legata all'*overdose* di cannabis. Il SNC dunque risulta fortemente compromesso dall'uso di cannabis, in particolare già a dosi di una o due sigarette, percezioni, attenzione, elaborazione delle informazioni (es. guidare l'auto) risultano fortemente alterate. Questa compromissione dura 4-8 ore, molto oltre il periodo di tempo durante il quale i soggetti percepiscono gli effetti della droga. Effetti di alcol e cannabis si sommano. L'assunzione di dosi elevate determina psicosi tossica con allucinazioni, depersonalizzazione e perdita della capacità critica (possibile comparsa acuta o anche dopo mesi di uso); mentre l'uso cronico determina la comparsa della cosiddetta sindrome amotivazionale, caratterizzata da apatia, torpore, ridotta capacità di giudizio, di concentrazione e di memoria, perdita di interesse verso la propria persona e verso le convenzioni sociali.

Dal momento che il THC si può accumulare nell'organismo per periodi di tempo relativamente lunghi, è possibile la comparsa di danni cerebrali anche a lungo termine. Studi condotti





Fig. 4 - Preparazioni diverse di hashish.

su animali da laboratorio hanno dimostrato che l'assunzione di THC durante la gravidanza e' in grado di determinare nel nascituro alterazioni a carico della neurotrasmissione glutamatergica a livello corticale ed ippocampale, accompagnata da deficit della memoria e cognitivi.

Cocaina. La cocaina è un alcaloide estratto dalle foglie di *erythroxylon coca* ed *erythroxylon novogranatense*. L'arbusto della coca è originario del Sud America ed è particolarmente coltivato nelle Ande del nord e centrali che si estendono dalla Colombia fino al Perù e alla Bolivia. Gli abitanti di queste regioni consumano la cocaina masticandone le foglie, in base ai reperti archeologici si stima che questa pratica sia iniziata almeno 2000, forse anche 5000, anni fa. La coca era una pianta divina, regalo del dio sole agli uomini; questa veniva spesso consumata in contesti religiosi, prerogativa della casta Inca e dei sacerdoti.



Fig. 5 - Piante di coca.

La cocaina rappresenta il più potente stimolante del SNC presente in natura ed è in grado di esplicare tre effetti principali: anestesia locale, stimolazione del sistema nervoso simpatico e del SNC. In passato la co-

caina è stata l'ingrediente principale di una varietà di bevande e di medicinali brevettati. È stata isolata nel 1860 da parte di Albert Nieman; da quel momento furono lanciati innumerevoli farmaci stimolanti a base di cocaina, spesso indicati per la disintossicazione dall'oppio e dalla morfina, nonché nella terapia delle affezioni delle vie aeree. Tra le bevande più famose ricordiamo il *Vin Mariani*, brevettato nel 1863 dal farmacista corso Angelo Mariani, il quale aveva aggiunto foglie di coca al vino insieme con spezie ed altre sostanze. Questa bevanda ebbe un successo strepitoso come sostanza ad uso medico voluttario. Nel 1885 ad Atlanta John Pemberton iniziò a commercializzare una bevanda tonica (*smart drink*); nel 1891 Asa Candler acquistò la formula e fondò la *Coca Cola Company*. Fino al 1903 la Coca Cola veniva aromatizzata con un principio estratto dalla pianta di coca. La pubblicità la indicava per bambini, intellettuali ed alcolisti in astinenza, contro la stanchezza e l'esaurimento nervoso. Le proprietà anestetiche della cocaina venivano sfruttate per curare il mal di denti. Nel 1864 Freud si entusiasma e comincia ad usarla abitualmente ed a prescriberla ai suoi pazienti.

Tutto questo continua fino a quando viene descritta da Fleischl la prima psicosi paranoica da cocaina.

La cocaina sottoforma di cloridrato viene assunta per via intranasale ed endovenosa. Si tratta di una polvere idrosolubile, ottenuta dalla raffinazione della pasta di coca spesso "tagliata" con lattosio, mannite, procaina, lidocaina, glucosio, caffeina, talco, chinino e morfina. In alcuni casi viene assunta anche assieme all'eroina (*speedball*). Quando viene riscaldata in una soluzione alcalina viene trasformata in base libera (*"crack"*) che può essere fumata. Il crack inalato è rapidamente assorbito nei polmoni e penetra rapidamente nel cervello. L'azione gratificante della cocaina si esplica attraverso l'attivazione dei

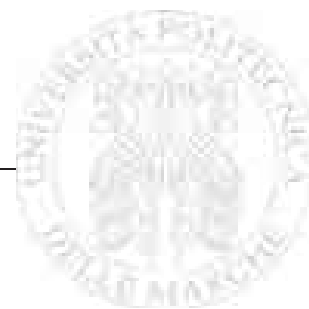


Fig. 6 - Manifesto con la pubblicità del Vin Mariani.

neuroni dopaminergici del sistema mesolimbico. La cocaina potenzia la trasmissione dopaminergica, aumentando la concentrazione di dopamina nel vallo intersinaptico, per blocco del *re-uptake* di questo neurotrasmettitore. La cocaina esercita



Fig. 7 - Frontespizio di Uber Coca di Freud.

anche un'azione inibente la ricaptazione di altri neurotrasmettitori come la noradrenalina e la serotonina. La somministrazione ripetuta comporta una compromissione della funzionalità dopaminergica, con riduzione della concentrazione sinaptica della dopamina e della ipersensibilità dei recettori post-sinaptici, osservabili nel trattamento cronico. L'azione come anestetico locale dipende invece dal blocco della conduzione dell'impulso nervoso a livello dei canali voltaggio-sensibili del Na^+ , cui si lega con una moderata affinità.

Quando assunta per via intranasale, il picco plasmatico viene raggiunto dopo 15'-60', mentre l'effetto euforizzante si raggiunge in 15'-20'. L'emivita in questo caso è di circa 75'. Quando viene assunta per via endovenosa il picco plasmatico è immediato, l'effetto euforizzante si ha rapidamente, in 4'-8', mentre l'emivita è di circa 40'. L'assunzione per inalazione del fumo determina il raggiungimento del picco plasmatico in 1-2', l'effetto euforizzante dopo 6'-11', mentre l'emivita è di circa 30'. La cocaina supera facilmente la barriera ematoencefalica e non è più dosabile nel tessuto encefalico dopo 6-8 ore dall'ultima dose. Essa viene rapidamente e completamente metabolizzata dalle colinesterasi epatiche e plasmatiche le quali la idrolizzano in metaboliti inattivi: gli esteri metilici dell'ecgonina. Piccole quantità di cocaina (meno del 10%), vengono escrete immutate nell'urina; dopo una dose nasale di 1.5 mg/kg è possibile ritrovare la sostanza nelle urine per 8 ore, sino ad un limite massimo di 12 ore, mentre il metabolita benzoilecgonina è dosabile sino a 144 ore dopo l'assunzione.

In seguito all'iniziale assunzione di cocaina per via endovenosa o inalatoria il soggetto percepisce una sensazione nota come "*rush*": sensazione di estremo piacere, di durata da pochi secondi a pochi minuti, che continua poi come una sensazione di profondo benessere, di euforia, accompagnate da un aumento della vigilanza e lucidità di coscienza, aumentata sensazione di fiducia e sicurezza in se stessi, riduzione dell'ansia. Immediatamente dopo però si percepiscono effetti psicodiprimenti che includono malessere, depressione, tristezza, angoscia, stanchezza e cattivo umore, stati d'animo che inducono il soggetto a ripetere l'assunzione di droga. Per dosi elevate, si possono avere irritabilità, ansia, disforia, aggressività, attivazione simpatica con midriasi, tachicardia, ipertensione e tremore.

Come per altre droghe anche l'esposizione cronica a sostanze psicostimolanti può portare a una risposta ridotta o alla tolleranza. La tolleranza si sviluppa rapidamente e si riflette nella riduzione degli effetti piacevoli, che diventano meno intensi e solo parzialmente vengono superati con l'aumento dei dosaggi e la riduzione degli intervalli tra le dosi. Tuttavia anche l'effetto inverso, ossia la sensibilizzazione, è spesso



Fig. 8 - Jhon Pemberton, inventore della Coca-cola.





THE LANCET.

LONDON: SATURDAY, NOVEMBER 1, 1890.

COCAINE CRAVING.

To the Editors of THE LANCET.

SIRS,—I have a patient who suffers from cocaine craving. I find it impossible to keep cocaine out of his reach. This habit has brought him into a very low state of health. Perhaps some of your readers might be able to give me some suggestion as to treatment. I have tried the usual remedies in vain. He suffers from great nervousness, sleeplessness, and has become very thin. I am, Sirs, yours truly,
Oct. 28th, 1890.

IRENE.

Fig. 9 - Descrizione della prima psicosi da cocaina su The Lancet del novembre 1890.

associata all'uso di sostanze psicostimolanti. Questa si può verificare anche solo dopo poche assunzioni, portando ad un incremento nella risposta che dura per settimane o mesi. Il desiderio di riprovare il piacere iniziale e di sfuggire all'ansia conduce all'uso compulsivo della sostanza, arrivando a vere e proprie abbuffate ("binges") durante le quali il soggetto non si alimenta, non dorme, diviene sempre meno euforico, più disforico, agitato ed aggressivo. I binges durano in genere 2-3 giorni e si interrompono per un crollo psicofisico del soggetto che piomba in uno stato di torpore-apatia o per l'insorgenza di uno



Fig. 10 - Cocaina.

detta "polmone da crack". L'uso cronico di cocaina, inoltre, diminuendo le scorte di dopamina, può causare anche iperprolattinemia con ginecomastia (sviluppo di mammelle nei maschi), galattorrea e amenorrea; la libido è diminuita con riduzione della performance sessuale, impotenza nell'uomo ed anorgasmia nella donna. Dosi elevate possono inoltre scatenare crisi epilettiche; la capacità di provocare convulsioni generalizzate aumenta a seguito di ripetute somministrazioni.

Eroina. L'oppio grezzo è il lattice essiccato che si estrae dalle capsule dei semi del *papaver somniferum* o *papaver setigerum*. I principali alcaloidi contenuti nel lattice sono morfina (circa 8-14%), narcotina o noscapina (2-8%), papaverina (0.7-3%), e tebaina (0.2-1%). Questi composti mimano gli effetti dei peptidi oppioidi endogeni; le droghe più conosciute prepara-



Fig. 11 - Papavero da oppio.



stato psicotico vero e proprio.

L'uso di cocaina, specialmente ad alte dosi, può avere conseguenze fisiologiche e comportamentali avverse. Si possono avere vasocostrizione e spasmi con potenziale insorgenza di infarti; l'aterosclerosi è accentuata dalla cocaina ed il suo uso è stato associato alla formazione di trombi. L'assunzione di cocaina può inoltre provocare delle crisi ipertensive, che possono portare ad emorragie cerebrali. L'assunzione per via nasale può condurre, per gli effetti vasocostrittori della sostanza, alla necrosi e alla perforazione del setto, mentre a livello polmonare si possono osservare ipertensione ed edema. È stata descritta anche una sindrome,

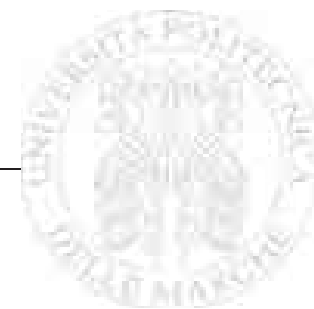


Fig. 12 - Fuoriuscita dell'oppio grezzo dalla capsula del papavero.

te a partire dall'oppio sono eroina e morfina, queste possono essere assunte per via orale, nasale ed endovenosa. L'eroina è una droga semisintetica che si prepara per doppia acetilazione della morfina; venne sintetizzata per la prima volta nel 1874 e posta in commercio come forte analgesico e antitussigeno. Nel 1924 (USA) e nel 1958 (Europa) venne tolta dal mercato farmaceutico per il suo potenziale tossicomaniaco. La "qualità" dell'eroina venduta al mercato illecito varia enormemente, in particolare relativamente al grado di "purezza", e generalmente la si ritrova in una composizione che varia dal 20 al 50%. Tra i nomi di strada con i quali essa è maggiormente conosciuta ricordiamo la "roba", in assoluto il nome più usato in Italia; altri nomi spesso dipendono dal grado di purezza o dal colore della polvere e sono: "brown sugar", "sugar", "chinawhite", ecc. Gli effetti dell'eroina a carico del SNC includono senso di tranquillità, diminuita apprensione, effetto profondo su dolore ed ansia anticipatoria, elevazione dell'umore e aumento di autostima (euforia). L'assunzione per via endovenosa determina un aumento acuto e rapido dei livelli di oppioidi nel cervello, portando alla sensazione di "rush", e alla gratificazione.

Altri effetti non a livello del SNC includono costipazione, liberazione di istamina con vasodilatazione cutanea e prurito, soppressione del riflesso della tosse, diminuzione di LH e FSH per inibizione di *releasing factor* di gonadotropine, riduzione di ACTH, nausea e vomito per inibizione diretta della zona chemocettiva di innesco del vomito.

L'uso cronico di eroina, così come di altri composti appartenenti alla categoria degli oppiacei, porta alla tolleranza ed alla dipendenza fisica. A causa di ciò, la mancata assunzione della sostanza provoca crisi di astinenza, che sono caratterizzate da una sintomatologia speculare ed opposta a quella causata dall'intossicazione acuta. Le crisi di astinenza non sono pericolose per la vita; provocano ansia, *craving* e disforia e si verificano dopo 6-12 ore dall'ultima assunzione di eroina. In genere la disintossicazione è assistita dalla

somministrazione di un farmaco oppioide a lunga durata d'azione, il metadone, il quale è in grado di ridurre i sintomi dell'astinenza. La dose di metadone viene gradualmente ridotta fino alla sua sospensione.

Il paziente in *overdose* da oppiacei presenta segni e sintomi caratteristici che includono: pupille puntiformi areattive allo stimolo luminoso, depressione respiratoria grave con due/tre atti respiratori al minuto, riflessi osteotendinei ridotti o assenti. Il paziente si presenta inoltre ipotermico, in coma, alcune volte è riscontrabile anche rabdomiolisi. L'evoluzione è l'arresto cardiorespiratorio. La terapia da sovradosaggio da oppiacei consiste nella somministrazione dell'antagonista dei recettori oppioidi naloxone, il quale realizza la scomparsa dello stato di coma e della depressione respiratoria.

Bibliografia

- 1) Castaldo P, Magi S, Gaetani S, Cassano T, Ferraro L, Antonelli T, Amoroso S, Cuomo V. Prenatal exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 increases glutamate uptake through overexpression of GLT1 and EAAC1 glutamate transporter subtypes in rat frontal cerebral cortex. *Neuropharmacology*. 2007, 53:369-378.
- 2) Castaldo P, Magi S, Cataldi M, Arcangeli S, Lariccia V, Nasti AA, Ferraro L, Tomasini MC, Antonelli T, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S. Altered regulation of glutamate release and decreased functional activity and expression of GLT1 and GLAST glutamate transporters in the hippocampus of adolescent rats perinatally exposed to Delta(9)-THC. *Pharmacol Res*. 2010, 61:334-341.
- 3) Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1999, 156:11-18.
- 4) DeWit H, Pierris J, Johanson CE. Assessing individual differences in ethanol preference using a cumulative dosing procedure. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989, 98:113-119.
- 5) Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003, 126:1252-1270.
- 6) Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med*. 2003, 348:1786-1795.
- 7) Kreek MJ. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. In: Addictive States (O'Brien CP, and Jaffe JH, eds) Raven Press, New York, 1992, 205-230.
- 8) Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov*. 2002, 1:710-726.
- 9) Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in American history. 1991, *Sci Amer*, 265: 40-47.
- 10) Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*. 1987, 237:1219-1223.
- 11) Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry*. 1991, 148:495-498.
- 12) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Hitzemann R, Pappas NR. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999, 291:409-415.
- 13) Yeomans MR and Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behavior. *Neurosci BioBehav*. 2002, 26: 713-728.





Un'artrite refrattaria

Chiara Bertolazzi, Andrea Beccioli,
Rossella De Angelis, Walter Grassi

Caso clinico

Sig.ra FD, di 29 anni, affetta da artrite reumatoide.

Motivo della visita

Sinovite polidistrettuale persistente con marcata compromissione funzionale, refrattaria alla terapia con etanercept (50 mg/settimana), ciclosporina (150 mg/die), prednisone (5 mg/die).

Principali rilievi anamnestici

2005: diagnosi di tiroidite di Hashimoto. Terapia: levotiroxina.

2008: comparsa di sinovite del ginocchio destro, inizialmente trattata in ambito ortopedico con terapia loco-regionale steroidea. Successivamente, si registra l'impegno aggiuntivo delle piccole articolazioni delle mani. Viene posta diagnosi di artrite reumatoide. Terapia: prednisone (5 mg/die), proseguita per circa due mesi senza beneficio. Veniva quindi associato il trattamento con farmaco anti-TNF (adalimumab 40 mg ogni due settimane) e methotrexate (7.5 mg/settimana), con miglioramento della sintomatologia.

Clinica di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche - ASUR Marche ZT 5 Jesi. Corso di Formazione Permanente in Medicina, a cura dell'Accademia Medico Chirurgica del Piceno.

Dopo circa tre mesi si registra la riacutizzazione dell'impegno articolare, prevalente a livello delle mani, con rigidità mattutina superiore ad un'ora. La posologia del methotrexate viene portata a 10 mg/settimana con comparsa di effetti collaterali (nausea e dispepsia). L'adalimumab viene sospeso e viene iniziata la somministrazione di etanercept (50 mg/settimana) e ciclosporina (150 mg/die).

Dopo circa tre mesi di terapia la paziente viene valutata per la prima volta presso l'Ambulatorio della Clinica Reumatologica dell'Università Politecnica delle Marche.

Rilievi obiettivi

Sinovite di grado medio delle interfalangee prossimali e dei polsi.

Indagini di laboratorio e strumentali

VES e PCR nella norma, fattore reumatoide 24 UI/ml, anticorpi anti-citrullina 182 UI/ml, ANA 1:80 (pattern punteggiato).

Esame radiografico delle mani: non rilevabili erosioni ossee.

Rilievi ecografici: flogosi "attiva" bilaterale dei polsi e delle articolazioni interfalangee prossimali del II e III dito della mano destra, tenosinovite del tendine dell'estensore ulnare del carpo bilaterale, piccola erosione sul versante radiale della testa della falange prossimale dell'indice della mano destra con presenza di intenso segnale power Doppler anche all'interno della tasca erosiva.

TC di mani e polsi: erosioni sub-condrali a livello delle basi metacarpali e delle teste delle falangi, del processo stiloideo dell'ulna e di alcuni elementi del carpo.

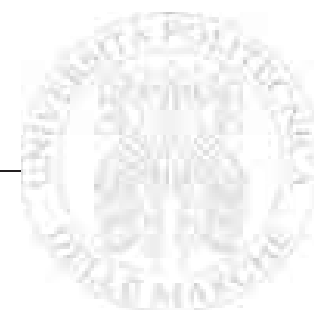
Terapia

Trattamento loco-regionale eco-guidato a livello dei polsi (30 mg di triamcinolone acetone) e della II interfalangea prossimale della mano destra (5 mg di metilprednisolone acetato), con netta remissione clinica ed ecografica (scomparsa del segnale power Doppler) nell'arco di 48 ore. In considerazione della persistenza di una flogosi attiva e della comparsa di erosioni, nonostante la terapia di associazione etanercept+ciclosporina, viene iniziato il trattamento con rituximab, con sospensione della terapia anti-TNF alfa.

Discussione

Il methotrexate rappresenta il farmaco di prima scelta nella terapia dell'artrite reumatoide, la cui posologia, secondo le attuali e più recenti linee-guida, va aumentata gradualmente partendo dalla dose di 7.5 mg/settimana. Gli effetti collaterali, specie a livello del tratto gastro-intestinale, sono frequenti e possono essere dose-dipendenti, anche se l'attuale formulazione con somministrazione sottocute ha aumentato la compliance da parte del paziente. Per prevenire la comparsa di tossicità ematica e/o epatica è importante ricordare che il giorno successivo l'assunzione del methotrexate va sommini-





strata al paziente una dose di acido folico (5 mg)¹.

Il caso presentato dimostra come una percentuale rilevante di pazienti (circa il 20-30%) non risponde adeguatamente ad un primo trattamento con anti-TNF⁴. In questi casi, si può tentare l'approccio con un secondo anti-TNF⁵. La persistente refrattarietà anche dopo un trattamento di seconda linea con farmaci appartenenti alla stessa classe, suggerisce, sulla base delle attuali linee-guida per il trattamento dell'artrite reumatoide, il ricorso ad un farmaco con differente meccanismo d'azione (nel nostro caso, un anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab). Infine, la terapia loco-regionale a livello delle articolazioni con espressività flogistica dominante, determina un pronto e netto beneficio, rilevabile sia clinicamente che ecograficamente anche dopo poche ore⁶.

Degno di nota è il fatto che la radiografia convenzionale non dimostrava la presenza di erosioni che sono risultavano invece presenti all'esame ecografico ed alla TC. La presenza di sia pur minime erosioni giustifica una rivalutazione dello schema di trattamento se tali erosioni si collocano nel contesto di altre espressioni indicative di una intensa attività del processo flogistico articolare.

Consigli pratici

L'obiettivo principale della terapia dell'artrite reumatoide nei soggetti giovani con esordio recente di malattia deve essere quello del massimo controllo possibile delle espressioni di flogosi articolare per prevenire la comparsa di un danno anatomico irreversibile. Nei pazienti con artrite reumatoide che presentano una chiara persistenza dei segni e dei sintomi di sinovite attiva trova indicazione una indagine mirata a livello delle articolazioni più intensamente colpite allo scopo di documentare la presenza dei segni di attività della malattia (ipertrofia sinoviale, segnale power-Doppler intra-articolare) e di espressioni di danno cartilagineo (assottigliamento della cartilagine articolare) ed osseo (erosioni).

La terapia con anti-TNF non garantisce sempre e comunque il raggiungimento di una accettabile remissione clinica nei pazienti con artrite reumatoide. Anche in presenza di una remissione "parziale", il monitoraggio sia clinico che strumentale dovrebbe essere effettuato ad intervalli regolari (ogni tre mesi nei casi di artrite reumatoide di recente esordio) per poter prontamente individuare e trattare segni anche sub-clinici di "attività" di malattia. Se un paziente non risponde dopo sei mesi ad un farmaco anti-TNF, deve essere presa in considerazione la possibilità di una seconda linea terapeutica⁴.

La terapia loco-regionale eco-guidata con steroidi è prontamente efficace nel trattamento della sinovite in pazienti che non rispondono ai farmaci di fondo, sia tradizionali che biologici.

Bibliografia

1) F. De Leonardis et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni per l'utilizzo del methotrexate nelle malattie reumatiche con focus sull'artrite reumatoide: i risultati della "3E initiative". Reumatismo

2010; 62:34-45.

2) Valesini et al. Recommendations for the use of biologic (TNF-blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. Clin Exp Rheum 2006;24;4:413-423.

3) Wakefield RJ et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthritis Rheum 2000;43:2762-2770.

4) Pocock JM et al. Assessment of anti-TNF-alpha efficacy in rheumatoid arthritis: is 3 months sufficient? Rheumatology (Oxford) 2008;47:1073-6.

5) Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2010 May;6(5):301-5.

6) Konai MS, et al. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. Clin Exp Rheumatol 2009;27:214-21.

Un'artrite problematica

Alarico Ariani, Andrea Beccioli, Rossella De Angelis, Walter Grassi

Caso clinico

RG, paziente di 27 anni, non fumatrice.

Motivo della visita

Persistenza da circa cinque mesi di dolore polidistrettuale (II, III, IV interfalangea prossimale delle mani bilateralmente, coxo-femorali, ginocchia, caviglie e piedi) di grado medio, ad andamento sostitutivo. La comparsa era stata improvvisa e la sintomatologia articolare si associava con rigidità mattutina di durata inferiore ad un'ora, e ad una considerevole compromissione delle comuni attività della vita quotidiana.

Principali rilievi anamnestici

La paziente, dopo l'esordio della sintomatologia era stata trattata con 6-metilprednisolone (16 mg/die per una settimana e successivamente 8 mg/die per una settimana), con notevole beneficio. Alla sospensione dello steroide, si è registrata la ripresa della sintomatologia.

Rilievi obiettivi

Dolorabilità di grado medio alla mobilizzazione dell'anca sinistra, sinovite di grado lieve della caviglia sinistra e dolorabilità di grado lieve alla digitopressione della I metacarpofalangea destra e della II interfalangea prossimale della mano sinistra.

Indagini di laboratorio e strumentali

Aumento degli indici di flogosi (VES, PCR e fibrinogeno),





presenza di aumentati livelli di fattore reumatoide (180 IU/ml) e di anticorpi anti-peptide citrullinato/anti-CCP (122 UI/ml).

Tampone vaginale ed uretrale: presenza di *Ureaplasma urealyticum*.

1° Diagnosi

Artrite reattiva secondaria ad infezione urogenitale da *Ureaplasma urealyticum*.

1° Terapia

Doxiciclina: 100 mg due volte al giorno. Nel corso delle settimane seguenti la paziente riferisce una completa remissione clinica, con normalizzazione degli indici di flogosi. Un secondo tampone uretrale, ripetuto a distanza di un mese dal primo, risultava negativo per la ricerca dell'*Ureaplasma*.

Decorso clinico

Quattro mesi dopo, la paziente ritorna a controllo per la comparsa di tumefazione e dolore di grado medio, a carattere continuo, a livello di polsi, metacarpo-falangee e metatarso-falangee. Si associavano rigidità mattutina di circa due ore e diminuzione della destrezza manuale e della forza di presa. Le indagini di laboratorio mostravano un aumento dei livelli di PCR e VES e persistenza della positività ad alto titolo del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-peptide citrullinato. L'esame ecografico documentava una sinovite "attiva" a carattere erosivo a livello della II metacarpofalangea, bilateralmente.

2° Diagnosi

In accordo con i criteri ARA/ACR 1987 [tabella 1] veniva posta diagnosi di artrite reumatoide. Terapia II: methotrexate (15 mg/sett), folina (5 mg/sett), 6-metilprednisolone (8 mg/die per un mese con successiva riduzione di 2 mg/die al mese fino alla sospensione), con netto beneficio registrato nel corso del follow-up.

1. Rigidità mattutina di almeno un'ora
 2. Artrite di tre o più articolazioni
 3. Artrite delle interfalangee prossimali, delle metacarpofalangee e dei polsi
 4. Artrite simmetrica
 5. Presenza di noduli reumatoidi
 6. Positività del fattore reumatoide
 7. Erosioni e/o osteoporosi iuxta-articolare a mani e/o polsi alla radiografia
- I primi quattro criteri devono persistere per almeno sei settimane. Per la definizione di artrite reumatoide sono necessari almeno quattro criteri.

Tab. 1 - Criteri ARA/ACR 1987.

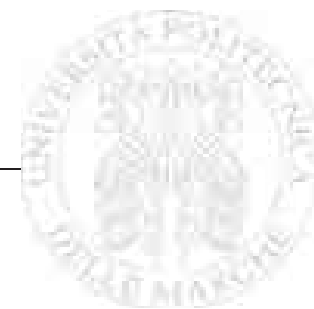
Discussione

Gli anticorpi anti peptide citrullinato, considerati assai più specifici del fattore reumatoide, possono comparire nel siero di pazienti che svilupperanno un'artrite reumatoide fino a 10 anni prima della comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia^{1,4}. È inoltre ben noto che episodi infettivi², oltre che innescare una artrite reattiva, possano favorire l'insorgenza, in soggetti predisposti, di un'artrite reumatoide. Nel caso presentato, l'esordio della sintomatologia (interessamento articolare asimmetrico ad andamento sostitutivo con prevalente interessamento degli arti inferiori) appariva riconducibile nel contesto di una artrite reattiva, anche per il riscontro di una infezione urogenitale da *Ureaplasma urealyticum*. Tuttavia, la positività degli anticorpi anti-peptide citrullinato e del fattore reumatoide non permettevano di escludere una possibile evoluzione verso un reumatismo infiammatorio cronico.

In seguito ad un periodo di remissione clinica e laboratoristica di pochi mesi si è registrata, infatti, la comparsa di una sintomatologia articolare con caratteristiche ben diverse dalle precedenti. La presenza di tre criteri clinici (sinovite simmetrica a carattere persistente a livello delle piccole articolazioni di mani e piedi da più di sei settimane) e di uno laboratoristico (positività per il fattore reumatoide) ha orientato lo specialista verso la diagnosi di artrite reumatoide. Va sottolineato che la presenza di anticorpi anti-citrullina e le erosioni ossee documentate all'ecografia non rientrano tra i criteri ARA/ACR 1987. Queste ultime, infatti, prendono in considerazione solo le erosioni presenti all'esame radiografico. Va tuttavia ricordato che l'ecografia è assai più sensibile della radiografia convenzionale nell'individuare interruzioni del profilo osseo anche di dimensioni sub-millimetriche³. Tale rilievo è importante, oltre che ai fini diagnostici, anche per quelli prognostici, dal momento che la precoce comparsa di erosioni sub-condrali identifica un subset di pazienti che svilupperanno un'artrite dalle caratteristiche più "aggressive".

Il caso presentato lascia aperti non pochi quesiti di ordine diagnostico-differenziale. L'evidente innesco della flogosi da parte dell'*Ureaplasma* induce a valorizzare l'ipotesi di un'artrite reattiva ad evoluzione cronica (rientrando quindi nel gruppo delle spondiloartriti sieronegative), mentre il quadro di artrite simmetrica a carico di mani e piedi, la presenza del fattore reumatoide, degli anticorpi anti-CCP e le erosioni precoci orientano verso la diagnosi di artrite reumatoide. I quadri di overlap tra le artriti croniche ad innesco batterico e l'artrite reumatoide sono tutt'altro che infrequenti. Le riserve di ordine diagnostico differenziale possono essere sciolte solo con un attento monitoraggio clinico, di laboratorio e strumentale. La terapia impostata nel caso specifico trova indicazione sia in presenza di una artrite reumatoide "classica" sia di una artrite reattiva "cronicizzata" con impegno dominante arto periferico.





**Raccomandazioni nazionali per l'utilizzo del methotrexate nell'artrite reumatoide e in altre malattie reumatiche
(da: De Leonardis F, et al. Reumatismo 2010;62:34-45, modificato)**

1) La valutazione dei pazienti affetti da AR che devono iniziare terapia con MTX deve comprendere i seguenti esami: enzimi epatici; albumina; emocromo; creatinemia; sierologia per l'epatite B e C; radiografia del torace; β HCG nelle donne fertili che non utilizzano metodi di contraccezione efficaci. Il trattamento con MTX non dovrebbe essere iniziato in presenza di gravidanza; cirrosi; insufficienza renale severa; abuso di alcool; deficit di ematopoiesi; epatite B o C attiva.

2) All'inizio del trattamento con MTX, l'incremento graduale della dose (da 7.5 mg a 25 mg/sett per os, in dipendenza della risposta) può essere suggerito come strategia ottimale. Al fine di aumentare l'efficacia, il MTX può essere somministrato per via parenterale ma è attesa una maggiore incidenza di effetti collaterali.

3) Al fine di minimizzare gli effetti collaterali da MTX senza interferire con la sua efficacia, possono essere somministrati acido folico o acido folinico. L'acido folico può essere somministrato o al dosaggio di 10 mg/sett, 24 ore dopo il MTX o a quello di 1 mg/die nei paesi in cui tale formulazione è disponibile. L'acido folinico deve essere somministrato al dosaggio di ≤ 5 mg/sett, 24 ore dopo il MTX.

4) Le transaminasi (AST, ALT) sono i parametri di laboratorio più utili per monitorare la tossicità epatica da MTX. L'emocromo e gli indici di funzionalità renale devono essere valutati nei pazienti in terapia con MTX. I sopraelencati tests devono essere eseguiti ogni 2 settimane per il primo mese, quindi ogni 4-12 settimane come strategia ottimale per evidenziare una tossicità epatica, ematologica o renale. Lo sviluppo di polmonite da MTX non può essere predetto né dalla radiografia del torace né dai tests di funzionalità respiratoria.

5) Un aumento del livello di enzimi epatici (≥ 2 x limite massimo normale) dovrebbe indurre a prendere in considerazione una riduzione del dosaggio di MTX o una temporanea interruzione della somministrazione. La persistenza di elevati livelli (nonostante la co-somministrazione di folati) rappresenta una indicazione alla interruzione del trattamento. La biopsia epatica è indicata in caso di livelli persistentemente elevati di enzimi epatici nonostante l'interruzione del trattamento ed in presenza di altri fattori di rischio per epatopatia.

6) L'incidenza di interruzione del trattamento per tossicità in pazienti in terapia con MTX è simile a quella in pazienti in terapia con idrossiclorochina ed inferiore a quella occorrente in pazienti in terapia con sali d'oro e sulfasalazina. Gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia con MTX sono quelli gastro-intestinali che dimostrano un'incidenza costante nel tempo e quelli epatici (aumento dei livelli di enzimi) che si realizzano soprattutto nei primi 5 anni e determinano un'interruzione del trattamento per tossicità epatica nel 4.7%. Il consumo di alcool dovrebbe essere evitato perché appare essere un fattore di rischio per lo sviluppo di fibrosi epatica. Il MTX non è un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di infezioni comprese le infezioni severe Herpes-Zoster e le infezioni post-chirurgiche rispetto ad altri DMARDs in pazienti con AR. Il MTX non sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie. Il MTX può prolungare la sopravvivenza dei pazienti con AR riducendo la mortalità cardiovascolare. Cionondimeno in pazienti con AR con cardiopatia già presente, l'uso del MTX può essere un fattore di rischio di mortalità cardiovascolare.

7) In pazienti MTX-naïve o in pazienti che presentano una mancata risposta al MTX, possono essere associati a questo farmaco, al fine di aumentare l'efficacia, uno o due DMARDs (fra sulfasalazina, ciclosporina A, azatioprina, oro per via intramuscolare, idrossiclorochina+ sulfasalazina). La tripla associazione (idrossiclorochina+sulfasalazina+MTX) può essere tentata in pazienti MTX-naïve per ritardare la progressione radiologica ed è da preferire per minimizzare l'incidenza di interruzione per effetti collaterali.

8) Il MTX (fino a 10 mg a settimana) può essere continuato in pazienti con AR che si sottopongono a chirurgia ortopedica dal momento che esso non cambia il tasso di complicanze chirurgiche nel periodo perioperatorio mentre l'interruzione del trattamento può aumentare l'incidenza di riattivazione della malattia. Una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con MTX potrebbe essere presa in considerazione per dosaggi superiori di 10 mg/sett in pazienti sottoposti a chirurgia non ortopedica maggiore.

9) Il MTX deve essere interrotto almeno 3 mesi prima del concepimento (sia negli uomini che nelle donne). Il MTX deve essere strettamente proibito durante la gravidanza. Il MTX deve essere evitato durante l'allattamento.

10) Il MTX a basse dosi è raccomandato come farmaco steroid-sparing nella arterite a cellule giganti e nella polimialgia reumatica. Esso può essere utilizzato per lo stesso fine in pazienti di lupus sistemico con attività di malattia moderata e limitata alla cute e/o alle articolazioni e in pazienti con dermatomiosite giovanile.

11) Il MTX può essere considerato il DMARD di prima scelta in pazienti affetti da AR, che non abbiano precedentemente utilizzato DMARDs, sia in monoterapia sia in terapia di combinazione.

12) Ai pazienti affetti da AR che non rispondono al trattamento con MTX possono essere aggiunti alla terapia idrossiclorochina + sulfasalazina (o leflunomide - non consentito in Italia) o un anti-TNF-alfa. Allo stato attuale, nei pazienti con una documentata progressione radiologica (malattia erosiva precoce o malattia tardiva con documentata progressione dello score radiologico) dovrebbe essere preferita l'aggiunta alla terapia di un anti-TNF-alfa.

13) La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppino infezioni severe.

14) La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppino neutropenia (conta dei neutrofili < 1000). Il MTX dovrebbe essere reintrodotta con cautela in pazienti che in associazione con la neutropenia non abbiano sviluppato ADR (es. infezioni) ed in cui la neutropenia si sia risolta spontaneamente, considerando la concomitante associazione con altri fattori di rischio per la tossicità ematologica e somministrando acido folico di cui è nota la capacità di ridurre l'incidenza di leucopenia in pazienti affetti da AR in terapia con MTX.

15) Il MTX può essere somministrato in pazienti con preesistenti noduli reumatoidi. Il dosaggio di MTX potrebbe essere diminuito o la somministrazione interrotta in pazienti che in corso di terapia sviluppano nodulosi accelerata.

Legenda: MTX: methotrexate; AR: artrite reumatoide.





Consigli pratici

La positività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti peptide citrullinato ha un'alta specificità nell'identificare pazienti che svilupperanno un'artrite reumatoide. La positività del solo fattore reumatoide non è altrettanto specifica (può essere presente in altre condizioni, quali infezioni e neoplasie, come pure nel 15-25% dei soggetti con più 70 anni). Non è stata ancora dimostrata un'utilità del monitoraggio del titolo degli anticorpi anti peptide citrullinato, qualora questi siano già presenti nel siero dei soggetti presi in esame, in assenza di segni e/o sintomi di artrite. È opportuno che un soggetto con elevati livelli sierici di anticorpi anti peptide citrullinato sia informato sulla possibile comparsa di un'artrite reumatoide.

Bibliografia

1. Rantapää-Dahlqvist S et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
2. Gerard HC et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1689-97.
3. Gutierrez M et al. Inter-observer reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: experience of an intensive dedicated training programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct 24. [Epub ahead of print].
4. Nell-Duxneuner V et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:169-74.

Una strana artrite

Andrea Becciolini, Alarico Ariani,
Rossella De Angelis, Walter Grassi

Caso clinico

FC, uomo di 59 anni

Motivo della visita

Oligoartrite di recente insorgenza refrattaria alla terapia.

Principali rilievi anamnestici

Comparsa da circa tre mesi di dolore di grado medio a carattere continuo a livello del polso destro, associato con tumefazione in soggetto con ipertensione arteriosa (in trattamento con amlodipina 5 mg/die, valsartan 80 mg/die, nebivololo 2.5 mg/die ed idroclorotiazide 6.25 mg/die) con pregressa diagnosi di gotta (formulata circa 30 anni prima).

Nel sospetto di un attacco gottoso, il paziente viene inizialmente sottoposto dal proprio medico di famiglia a terapia con colchicina (1 mg tre volte al giorno per tre giorni, quindi 1 mg/

die nei giorni successivi). Non registrandosi alcun beneficio con la terapia, viene somministrata nimesulide 100 mg due volte al giorno, con minimo beneficio.

Nel corso delle settimane successive si registra la comparsa di dolore di grado lieve associato a tumefazione, a carico del polso controlaterale.

Rilievi obiettivi

Dolorabilità alla flessione dei polsi (di grado medio a destra e di grado lieve a sinistra) associata con tumefazione. Assenza di tofi. Obiettività cardiaca, polmonare, addominale e cutanea nella norma.

Indagini di laboratorio e strumentali

Fattore reumatoide 22 UI/ml (vn <20), anticorpi anti-CCP 2.2 UI/ml (vn <7), HLA-B27 negativo, tampone uretrale negativo, sierodiagnosi di Widal-Wright negativa, calprotectina fecale assente, ricerca anticorpi anti-Yersinia enterocolica: positive sia le IgG (titolo >112 U/ml) che le IgA (titolo > 18.8 U/ml). L'esame del liquido sinoviale non è risultato possibile nonostante un tentativo di artrocentesi eco guidata per assenza di versamento al momento della visita.

Esame radiografico di mani e polsi: non alterazioni osteo-strutturali di rilievo.

Rilievi ecografici (mani e polsi): sinovite "attiva" dei polsi, più marcata a sinistra (Fig. 1-A), tenosinovite del flessore radiale del carpo e dei flessori superficiali e profondi del polso destro.

RM polso sinistro: presenza di discreta quota di versamento liquido nell'articolazione radio-carpica. Presenza di distensione liquida della guaina sinoviale del tendine flessore radiale del carpo.

Diagnosi

Artrite reattiva da Yersinia enterocolitica

Terapia

Doxiciclina (100 mg due volte al giorno) e somministrazione loco-regionale eco-guidata di triamcinolone acetone (20 mg).

Decorso clinico

Progressivo e sostanziale miglioramento della sintomatologia articolare. Il controllo a due mesi di distanza non ha rivelato la presenza di segni o sintomi indicativi di flogosi articolare e/o tendinea. La remissione della sinovite a livello del polso sinistro (Fig. 1-B) è risultata completa.

Discussione

Il paziente era giunto alla nostra osservazione con una diagnosi di gotta. Tale diagnosi può essere ritenuta certa quando si riesce a dimostrare la presenza di cristalli di urato



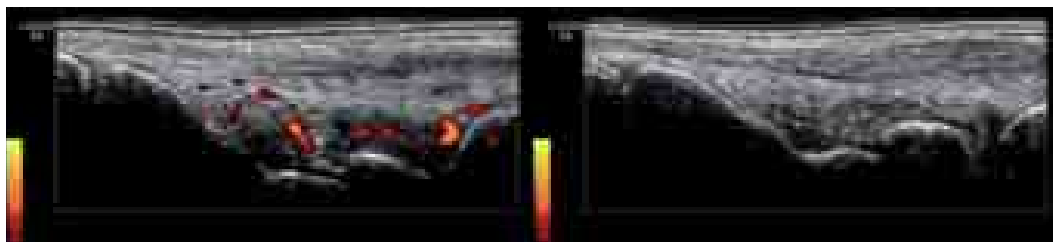
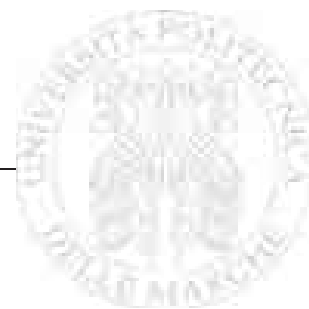


Fig. 1. Ecografia del polso del paziente. A sinistra al momento della prima valutazione. Si noti la distensione della capsula a livello dell'articolazione radiocarpica ed intercarpica con associata presenza di segnale power Doppler. A destra la stessa articolazione alla visita di controllo a distanza di circa due mesi.

monosodico nel liquido sinoviale dell'articolazione colpita. In assenza di tale reperto, la diagnosi di gotta è suggestiva in presenza di due o più dei seguenti criteri: storia o presenza di artrite della I metatarso-falangea, storia o presenza di monoartrite in altra sede, presenza di almeno un tofo, pronta risposta alla colchicina [1]. Nel caso specifico i criteri per la diagnosi di gotta non potevano ritenersi soddisfatti. Infatti, le caratteristiche della sinovite (refrattarietà sia al trattamento con colchicina che con FANS, la persistenza dell'impegno articolare per più di sei settimane, il riscontro di una uricemia entro i livelli di norma, l'assenza di tofi) non deponevano per un quadro di artropatia gottosa.

L'artrite reattiva da *Yersinia enterocolica* è una entità nosologica identificata da Ahvonen e colleghi² circa quarant'anni fa. In tempi più recenti, è stato possibile reperire all'interno delle articolazioni colpite frammenti di antigeni batterici e/o batteri vivi, anche a settimane di distanza dall'esordio dei sintomi, tale da indurre la persistenza della flogosi articolare³. Nel caso presentato, il riscontro a titolo elevato di anticorpi anti-*Yersinia* sia di tipo IgG e IgA (le IgA possono essere correlate con la persistenza di bacilli localizzati profondamente a livello della tunica propria intestinale⁴) ed il decorso clinico, con completa risoluzione dei sintomi in seguito alla terapia antibiotica, hanno indotto a confermare la diagnosi di artrite reattiva.

Consigli pratici

In tutti i casi di monoartrite di recente insorgenza è indispensabile accertarsi che il paziente esegua un esame del liquido sinoviale con ricerca dei cristalli. La diagnosi di certezza di gotta, infatti, può essere posta solo in caso di riconoscimento di aggregati di urato monosodico all'esame con il microscopio a luce polarizzata.

Per quanto la presenza di anticorpi anti *Yersinia enterocolica* di tipo IgA possa rivestire un ruolo nel sospetto di un'artrite reattiva, meno chiaro è l'eventuale utilità del loro monitoraggio dopo la terapia antibiotica.

La presenza dell'antigene HLA-B27 in pazienti con artrite reattiva è importante per stabilire se vi è un aumentato rischio di cronicizzazione. Nei casi sospetti, quindi, tale

indagine (semplice e poco costosa) deve poter essere inclusa fra quelle di "prima linea", assieme alla ricerca del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-citrullina.

Bibliografia

- 1) Darmawan J, Lutalo SK. Gout and hyperuricaemia. Baillière's Clinical Rheumatology 1995;9:83-94
- 2) Ahvonen P et al. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. Acta Rheumatol Scand. 1969; 15:232-53.
- 3) Hoogkamp JAA. Ciprofloxacin vs placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis. 2000;59:914-7.
- 4) DeKoning J et al. *Yersinia* in intestinal biopsy specimens from patients with seronegative spondylarthropathy: correlation with specific serum IgA antibodies. J Infect Dis 1989;159:109-12.
- 5) Toivanen A et al. Association of persisting IgA response with *Yersinia* triggered reactive arthritis: a study on 104 patients. Ann Rheum Dis 1987;46:898-901.
- 6) Hoogkamp-Korstanje JAA et al. Influence of antibiotics on IgA and IgG response and persistence of *Yersinia enterocolitica* in patients with *Yersinia*-associated spondylarthropathy. Infection. 1992;20:53-7.

Un uomo stanco

Marika Tardella, Ferdinando Silveri,
Rossella De Angelis, Walter Grassi

Caso clinico

Uomo di 56 anni, non fumatore, astemio, operaio metalmeccanico.

Motivo della visita

Il paziente giunge alla nostra osservazione per la comparsa improvvisa di dolore ed ipostenia degli arti inferiori, con limitazione della deambulazione. A tale sintomatologia si associa una coxalgia sinistra, di grado medio, innescata dal carico e dal movimento.

Principali rilievi anamnestici

Da cinque anni tre volte a settimana cammina per dieci





Osteomalacia: fattori eziologici	
DEFICIT DI VITAMINA D	DISORDINI TUBULARI RENALI
Insufficiente apporto alimentare	Idiopatica
Malassorbimento intestinale	Sporadica
Malattie del piccolo intestino	Ereditaria
Celiachia, morbo di Crohn	Cistinosi
Gastrectomia totale o parziale	Glicogenosi
Patologie epatobiliari	Sindrome di Lowe
Insufficienza pancreatica cronica	Malattia di Wilson
SCARSA ESPOSIZIONE ALLA LUCE SOLARE	Tirosinemia
ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLA VITAMINA D	Acidosi tubulare distale
Farmaci anticonvulsivanti	Intolleranza ereditaria al fruttosio
Insufficienza renale cronica	Ureterosigmoidostomia
Rachitismo ipofosfatemico vitamina D dipendente	Assunzione cronica di tetraciline, sulfamidici, piombo, acetazolamide
Di tipo I	Mieloma multiplo
Di tipo II	Sindrome nefrosica
DEPLEZIONE DI FOSFATI	DIFETTI PRIMITIVI DELLA MINERALIZZAZIONE
Insufficiente assunzione alimentare di fosfati	Ipofofosfatemia ereditaria
Assunzione di antiacidi	Trattamento cronico con bisfosfonati
Difettoso riassorbimento tubulare dei fosfati	Trattamento cronico con fluoruri
Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente	SITUAZIONI DI RAPIDA NEOFORMAZIONE OSSEA
Diabete fosfaturico	Iperparatiroidismo operato
Osteomalacia oncogenica	OSTEOGENESI IMPERFETTA
Neurofibromatosi	ALTRE CAUSE
Intossicazione da alluminio	Alimentazione parenterale
Displasia fibrosa	

Tab. 1 - Condizioni cliniche associate ad osteomalacia.

chilometri.

Ipertensione arteriosa e discopatia lombare L5-S1.

Principali rilievi obiettivi

Body Mass Index: 27.8.

Lieve ipostenia della muscolatura prossimale degli arti inferiori (F4- alla scala MRC), con tono e trofismo muscolare nella norma, riflessi osteotendinei conservati ed una lieve dolorabilità all'intra- ed extra-rotazione della coxo-femorale sinistra.

Rilievi di laboratorio e strumentali

Indagini di laboratorio: funzionalità renale, epatica, tiroidea ed enzimi muscolari nella norma, Elettromiografia arti inferiori: radicolopatia cronica S1 a sinistra.

Densitometria ossea vertebrale: T-score DI -2.0 DS a livello di L2-L4 (valore normale >-1 DS), indicativo di osteopenia.

Metabolismo fosfo-calcico: lieve riduzione della fosforemia, della fosfaturia delle 24 ore, un valore di vitamina D3 ai limiti inferiori del range di normalità (valore normale >30 ng/ml), aumento della fosfatasi alcalina ossea e lieve iperparatiroidismo.

Ecografia del collo e dell'addome: non alterazioni di rilievo.

Esame radiografico del rachide dorso-lombare: deformazione a lente biconcava dei corpi vertebrali a carico di tutte le vertebre lombari e calcificazioni dei legamenti paraspinali.

Esame radiografico del bacino: soluzione di continuità della corticale ossea a livello della branca ileo-pubica sinistra, indicativa di "frattura da fragilità".

Diagnosi

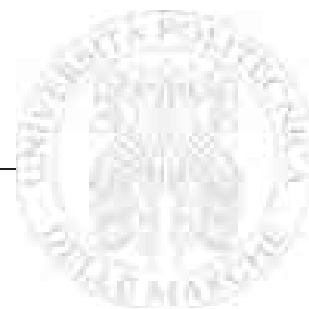
Osteomalacia ipofosforemica ed iperparatiroidismo secondario.

Una rivalutazione dei rilievi anamnestici fa emergere un'assunzione cronica di antiacidi (idrossido di alluminio da almeno dieci anni) per una esofagite da reflusso. La somministrazione di antiacidi viene prontamente sospesa ed il paziente inizia il trattamento con un inibitore di pompa protonica, colecalciferolo e dieta ad elevato apporto di alimenti ricchi di fosfato.

Discussione

L'osteomalacia è una osteopatia demineralizzante di natura metabolica caratterizzata dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato in misura superiore alla norma¹. Il quadro clinico si caratterizza per una ipostenia della muscolatura prossimale degli arti (miopatia prossimale), dolore osseo diffuso, fratture da fragilità e calcificazioni extrarticolari². Le cause che conducono a tale condizione sono riassunte nella tabella 1.





Nel caso specifico, l'osteomalacia ipofosforemica risulta causata da una alterazione del metabolismo del fosfato, che può essere determinata da un ridotto apporto con la dieta, da diminuito assorbimento (by pass digiuno-ileali, malattia celiaca, assunzione di antiacidi come idrossido di alluminio e sali di magnesio) o da un ridotto ri-assorbimento a livello del tubulo-renale (malattie del tubulo renale)³⁻⁴⁻⁵.

Il reperto radiologico principale è caratterizzato da un assottigliamento della corticale, da un sovvertimento delle trabecole e dalla presenza di pseudofratture (linee di Looser), espressione di "lacerazioni" senza spostamento dei monconi a livello delle ossa lunghe (collo femorale, clavicola, tibia, perone, scapole) e del bacino. Le strie di Looser appaiono come sottili bande radiolucidi perpendicolari all'osso corticale. In presenza di iperparatiroidismo secondario possono essere presenti cisti ossee ed erosioni sottoperiostali delle falangi, espressione di riassorbimento scheletrico. Nel nostro caso, la radiografia del rachide dimostrava anche la presenza di calcificazioni a livello del legamento longitudinale anteriore del rachide, espressione di una forma di osteomalacia avanzata. Tale quadro radiologico può mimare le espressioni di una spondilo-entesoartrite. In letteratura, infatti, sono riportati casi nei quali, oltre all'interessamento assiale, si registra anche la presenza di entesopatia calcifica con interessamento delle articolazioni sacro-iliache e della sinfisi pubica⁶⁻⁷.

Consigli pratici

L'ipostenia secondaria a deficit di vitamina D e di fosfato è caratterizzata da una lieve sensazione di deficit muscolare che si instaura in modo lentamente progressivo ed è a volte espressa come una sensazione di stanchezza e di facile faticabilità. La determinazione dei livelli sierici di 25(OH)vitamina D3 e fosfato è consigliata nei pazienti (specie se anziani) che lamentano astenia.

Nel caso di livelli sierici di vitamina D inferiori a 30 ng/ml, è indicata la somministrazione di colecalciferolo (il cui dosaggio dovrà essere modulato sulla base della gravità del deficit) o di calcitriolo, se coesiste una insufficienza renale cronica di grado medio o severo. Nel caso di deficit di fosforo lieve-moderato questo dovrà essere corretto solo con una modifica dell'alimentazione (prediligendo alimenti ricchi di fosforo), mentre nei casi gravi dovrà essere somministrato fosforo per via orale.

In presenza di una riduzione della densità minerale ossea, soprattutto in donne non in menopausa e nell'uomo, è consigliabile eseguire indagini di laboratorio di primo livello (VES, emocromo con formula, protidemia frazionata, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, creatinina, calciuria delle 24 ore) per escludere una forma di osteoporosi secondaria e di osteomalacia, dove la terapia anti-riassorbitiva è controindicata.

Bibliografia

- 1) Maricic M. Osteomalacia. *Current Osteoporosis Reports* 2008; 6:130-133.
- 2) Kamboj MK. Metabolic bone disease in adolescents: recognition, evaluation, treatment, and prevention. *Adolesc Med State Art Rev* 2007;18:24-46.
- 3) Scharla S. Diagnosis of disorders of vitamin D-metabolism and osteomalacia. *Clin Lab* 2008;54:451-9.
- 4) Shaikh A. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators *Pediatr Nephrol*. 2008 23:1203-1210.
- 5) Taoufik H. An unusual case of osteomalacia as the presenting feature of coeliac disease. *Rheumatol Int* 2005 26: 90-91.
- 6) S. Akkus A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2001; 20: 239-242.
- 7) Polisson RP. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* 1985; 313:1-6.

In *Scienza & Filosofia*, si affronta invece il tema del rapporto tra Uomo e Macchina (con uno stimolante sottotitolo "Dall'Automa al Simbionte". I quattro incontri saranno illuminati dalla partecipazione di Giuseppe O. Longo, Niels Birbaumer, Giulio Sandini e Giulio Giorllo.

Entrambi gli eventi sono delle occasioni culturali da non perdere da parte degli Studenti.

Chiudo con due segnalazioni: è stato attivato, proprio in questi giorni, il nuovo sito della Facoltà, che per il momento affianca l'esistente, nell'attesa che sia completato il periodo di necessaria sperimentazione; il sito oltre a garantire informazioni continue ed aggiornate agli Studenti, assicura una maggiore visibilità dei progetti e delle realizzazioni della Facoltà, che potranno trovare riscontro in termini di *fund raising*; è stata inoltre completata la riorganizzazione dei Dipartimenti, sulla base delle indicazioni della recente legge Gelmini e coerentemente con le finalità proprie della Facoltà.

Antonio Benedetti
Preside della Facoltà





Corteccia cerebrale e funzioni cognitive

Tullio Manzoni, professore emerito di Fisiologia umana, ha indagato la storia del cervello e ha ricostruito le teorie sulle facoltà mentali che sono state elaborate dal mondo antico fino all'Ottocento, pubblicando tre libri: *Il cervello secondo Galeno* (2001), *Aristotele e il cervello* (2007), *Corteccia cerebrale e funzioni cognitive. Ventitré secoli di storia* (2011). Alle ricerche del prof. Manzoni è dedicato l'incontro di giovedì 9 giugno 2011 (ore 17.00 - sala del Rettorato, piazza Roma), in cui interverrà il prof. Paolo Mazzarello, docente di Storia della medicina dell'Università di Pavia, studioso di neurologia e autore tra l'altro di un'importante monografia su Camillo Golgi. Introdurrà la prof.ssa Stefania Fortuna, docente di Storia della Medicina della nostra Università.



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-Winkhofer, 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 XIV - n° 3
Maggio - Giugno 2011
Registrazione del Tribunale di Ancona n.17/1998
Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale 70% DCB Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale
Antonio Benedetti

Comitato Editoriale
Francesco Alò, Francesca Campolucci, Fiorenzo Conti, Stefania Fortuna, Loreta Gambini, Giovanni Muzzonigro, Ugo Salvolini, Michele Urso Russo

Redazione
Antonella Ciarmatori, Francesca Gavetti, Maria Laura Fiorini, Giovanna Rossolini
Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli