

2021 • Vol. 73 • Speciale 1

R eumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949



Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR
Fondato nel 1949



Sede Redazione "Reumatismo"
Via Turati, 40 - 20121 Milano
Tel. 02 65 56 06 77
Fax 02 87 15 20 33
e-mail: redazione@reumatismo.org
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)



© Copyright 2021 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso
IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

In copertina

Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®.
Riprodotta per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.

Consiglio Direttivo SIR

Presidente

Roberto Gerli

Past President

Luigi Sinigaglia

Presidente Eletto

Gian Domenico Sebastiani

Vice Presidente

Roberto Caporali

Segretario Generale

Marco Gabini

Consiglieri

Roberto Bortolotti • Fabrizio Conti • Lucia Dardani • Florenzo Iannone
Ennio Lubrano Di Scorpaniello • Serena Guiducci • Marta Mosca
Roberto Perricone[†] • Giuseppe Provenzano • Enrico Tirri • Monica Todoerti

Segretario alla Presidenza

Bruno Frediani

Tesoriere

Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti

Presidente

Stefano Bombardieri

Vice Presidente con funzioni di Segretario

Giovanni Minisola

Umberto Ambanelli • Bianca Canesi • Mauro Galeazzi
Carlomaurizio Montecucco • Giampiero Pasero • Marco Matucci Cerinic • Silvano Todesco

Collegio dei Proviviri

Presidente

Ombretta di Munno

Alessandro Mathieu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico

Presidente

Leonardo Punzi

Antonio Marchesoni • Giuseppe Passiu

Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente

Carlo Leopoldo Lumi

Revisore

Oriana Baglieri

Revisore

Maurizio Pin

Rubriche (responsabili)

Reumatologia dell'età evolutiva

Valeria Gerloni
e-mail: gerloni@gpini.it

Dalla ricerca alla pratica

Piercarlo Sarzi Puttini
e-mail: sarzi@tiscali.it

Vignetta radiologica

Walter Grassi
e-mail: walter.grassi@univpm.it

La Reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte

Piero Marson
e-mail: piero.marson@sanita.padova.it

Un occhio in laboratorio

Giandomenico Sebastiani
e-mail: gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

La semeiotica rivisitata

Carlo Salvarani
e-mail: salvarani.carlo@asmn.re.it

Corsi e Congressi

Francesca Oliviero
e-mail: francesca.oliviero@unipd.it

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

Condirettori (*Coeditors*)

R. Caporali (Milano), P.C. Sarzi-Puttini (Milano)

Vicedirettori (*Associate Editors*)

W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia),
C. Salvarani (Reggio Emilia)

Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

A. Cauli (Cagliari), V. Gerloni (Milano), M. Govoni (Ferrara), F. Iannone (Bari), P. Marson (Padova),
G.D. Sebastiani (Roma)

Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

L. Cavagna (Pavia), E. Giardina (Palermo), G. Cuomo (Napoli), S. Guiducci (Firenze)

Comitato Scientifico

A. Alunno (Perugia)	M. Doherty (Nottingham, England)	R. Meliconi (Bologna)
B. Amor (Paris, France)	A. Doria (Padova)	P.L. Meroni (Milano)
L. Andreoli (Brescia)	G.F. Ferraccioli (Roma)	P. Migliorini (Pisa)
F. Atzeni (Messina)	C. Ferri (Modena)	G. Minisola (Roma)
T. Bardin (Paris, France)	D. Filippini (Milano)	F. Oliviero (Padova)
M. Benucci (Firenze)	G. Filippou (Ferrara)	C. Palazzi (Potenza)
S. Bombardieri (Pisa)	A. Fioravanti (Siena)	E. Pascual (Alicante, Espana)
A. Bortoluzzi (Ferrara)	B. Frediani (Siena)	G. Passiu (Sassari)
M. Botto (London, England)	M. Galeazzi (Siena)	N. Pipitone (Reggio Emilia)
A. Brucato (Bergamo)	D. Gatti (Verona)	C. Pitzalis (London, England)
S. Bugatti (Pavia)	M. Gattorno (Genova)	L. Quartuccio (Udine)
E. Cacace (Cagliari)	R. Gerli (Perugia)	H. Roux (Marseille, France)
D. Camellino (Genova)	E. Gremese (Roma)	A. Ruffatti (Padova)
F.P. Cantatore (Foggia)	L. Iaccarino (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
F. Cantini (Prato)	A. Iagnocco (Torino)	R. Scarpa (Napoli)
F. Ciccia (Napoli)	F. Ingegnoli (Milano)	C. Scirè (Ferrara)
F. Conti (Roma)	R. La Corte (Ferrara)	L. Sinigaglia (Milano)
M. Cutolo (Genova)	G. Lapadula (Bari)	J. Smolen (Wien, Österreich)
S. D'Angelo (Potenza)	E. Lubrano (Campobasso)	S. Stisi (Benevento)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	M. Manara (Milano)	A. Sulli (Genova)
S. De Vita (Udine)	A. Mannoni (Firenze)	R. Talotta (Milano)
A. Delle Sedie (Pisa)	A.T. Masi (Peoria, USA)	A. Tincani (Brescia)
O. Di Munno (Pisa)	A. Mathieu (Cagliari)	G. Triolo (Palermo)
P.A. Dieppe (Bristol, England)	M. Matucci Cerinic (Firenze)	G. Valesini (Roma)
	Q. Mela (Cagliari)	S. Zeni (Milano)



SOMMARIO

- 1 Presentazione
L. Punzi, L. Sinigaglia, M.A. Cimmino, R. Gerli
- 3 Storia della reumatologia italiana
R. Gerli, M. Vaglini
- 8 L'insegnamento Alessandrino-Veneziano di San Marco
M. Po'
- 11 Sant' Ambrogio: un' esegesi reumatologica
L. Sinigaglia
- 16 L'artrite di San Leopoldo Mandic: una forma giovanile?
L. Punzi, P. Marson, F. Gusella, A. Perez-Negrete, M. Chia, V. Macchi, A. Porzionato, R. De Caro
- 20 L'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa di San Ciriaco
W. Grassi
- 26 I Santi della Podagra
P. Marson, A. Cozza, A. Pérez Negrete
- 30 Antica Pompei e reumatologia
F. Caso, L. Costa, C. Caso, M. Tasso, R. Scarpa, L. Punzi, A. Del Puente
- 34 Le Artriti dei Borboni
E. Lubrano di Scorpaniello

- 37 Antonio de Ferrariis e il De Podagra
F. Iannone, L. Punzi, A. Perez-Negrete
- 41 La gotta dei Dogi
A. Pérez Negrete, A. Cozza, L. Punzi
- 46 Attinenze reumatologiche nel *Giornale di Medicina*,
Venezia (1763-1773)
A. Cozza, A. Pérez Negrete
- 51 Impressionisti con artrite a Venezia
M. Chia
- 46 Attinenze reumatologiche nel *Giornale di Medicina*,
Venezia (1763-1773)
A. Cozza, A. Pérez Negrete
- 57 Termalismo e malattie reumatiche nella storia
F. Cozzi
- 62 Le malattie reumatologiche come modelli di primo impiego
di farmaci innovativi
R. Caporali, G. Maioli



Presentazione

L. Punzi¹, L. Sinigaglia², M.A. Cimmino³, R. Gerli⁴

¹Direttore Istituto di Storia della Reumatologia (ISR);

²Past-President Società Italiana di Reumatologia (SIR);

³Direttore di Reumatismo;

⁴Presidente SIR

Circa un anno fa la Società Italiana di Reumatologia (SIR) decise di promuovere una nuova iniziativa, ovvero la fondazione dell'Istituto di Storia della Reumatologia, su proposta di Leonardo Punzi e con il forte impulso di Luigi Sinigaglia e di Roberto Gerli, allora rispettivamente Presidente e Presidente eletto della SIR, e con la condivisione all'unanimità dal Consiglio Direttivo (1). Si stabilì di fissarne la data di nascita al 12 ottobre 2020, in coincidenza con l'insediamento del vincitore della borsa per un ricercatore/bibliofilo messa a concorso dalla SIR, Alberto Pérez-Negrete, nella sede dell'Ospedale SS. Giovanni e Paolo di Venezia, dove si trova una delle biblioteche di Storia della Medicina più famose del mondo. Questa collocazione prestigiosa è stata resa possibile grazie ad una convenzione con l'Azienda Sanitaria ULSS 3 Serenissima, a cui appartiene la struttura, nella persona dell'allora Direttore Generale Giuseppe Dal Ben, e con la determinante collaborazione di Mario Pò, Direttore del Polo Culturale e Museale della Scuola Grande di San Marco.

Dopo l'annuncio della costituzione dell'ISR, con il successivo inserimento di una sezione specifica nel sito SIR e con la partecipazione attiva al Congresso SIR 2020, è seguito un grande fervore, testimoniato dalle numerose proposte ricevute per studi storici di varia natura in ambito reumatologico. Dobbiamo segnalare, in questo contesto, l'attività svolta da Piero Marson (attuale vice Direttore dell'ISR), da sempre appassionato di storia della Reumatologia e per lungo tempo collaboratore di Giampiero Pasero (attuale Presidente Onorario del Comitato Scientifico dell'ISR), uno dei più importanti depositari della memoria storica della Reumatologia nel nostro Paese. Per cui, in accordo con l'attuale Presidente della SIR Roberto Gerli, è stato deciso di festeggiare al meglio questo compleanno, organizzando il Primo Convegno dell'ISR proprio il 12 ottobre 2021. Vista la ricchezza di materiale che andava configurandosi con il programma, sotto certi aspetti sorprendente, in accordo con il Direttore di Reumatismo Marco Cimmino, abbiamo proposto di pubblicare per l'occasione un numero speciale di Reumatismo contenente gli Atti del Convegno. Da questo numero traspare la ricchezza storica della Reumatologia, che molti non si aspetterebbero così vasta, ma anche la sua vivacità attuale, testimoniata dall'appassionata adesione dei relatori (alcuni dei quali giovani, e questa è la nostra più grande soddisfazione!) fino alla contestualizzazione storico-scientifica della Reumatologia, alla sua caratterizzazione storico-sociale e ai collegamenti con le politiche sanitarie del passato.

Come si può vedere, il programma è molto ricco e comprende aspetti inerenti sia la storia della Reumatologia come disciplina scientifica, che quella

Indirizzo per la corrispondenza:

L. Punzi
istituto.storia.sir@reumatologia.it

di pazienti illustri affetti da malattie reumatologiche. Innanzitutto, da parte dell'attuale Presidente della SIR Roberto Gerli, si farà riferimento ai grandi maestri italiani che hanno permesso lo sviluppo della materia specialistica con spirito pionieristico. Di seguito, vista la frequenza delle malattie reumatologiche fin dall'antichità, saranno considerati alcuni personaggi di rilievo storico, religioso e artistico. L'occasione servirà anche per sottolineare la grande sofferenza ed i pesanti condizionamenti che queste malattie provocavano, anche se spesso ignorati o misconosciuti nelle stesse biografie, per ragioni a tutt'oggi inspiegabili.

Tra alcuni malati "illustri", la prima sessione si focalizzerà su alcuni santi come Sant' Ambrogio, San Leopoldo Mandic oppure San Ciriaco che, durante la loro vita tutta dedicata alla cura del prossimo, hanno sofferto di disturbi reumatologici, in alcuni casi molto gravi. D'altronde, se alcuni santi erano stati affetti da malattie reumatiche, era anche a loro che ci si affidava per una possibile guarigione, è il caso di San Stapino (VII-VIII secolo) e di San Trofimo di Arles (III secolo), protettori dei pazienti affetti da gotta o dalla cosiddetta "podagra" (2, 3).

La dimostrazione della presenza di alcune malattie già nell'antichità o, al contrario, della loro assenza, come nel caso delle malattie autoimmuni, può essere utile a capire il tipo di evoluzione delle malattie e le possibili influenze ambientali. In questo senso, molto interessanti sono le testimonianze provenienti da Pompei antica e da Napoli, nelle storie dei Re Aragonesi. Nello stesso tempo, si vedrà come le malattie reumatologiche siano state oggetto di studio di numerosi medici-filosofi, come per esempio Antonio de Ferrariis, erudito salentino, vissuto a cavallo tra il XV e il XVI secolo e autore di un trattato sulla gotta a cavallo tra il XV e il XVI secolo. Quest'ultima malattia, molto frequente tra i ceti sociali più abbienti, riscontra un gran numero di casi nei dogi della Serenissima, argomento che peraltro è funzionale per consolidare il vincolo diretto tra l'ISR e la città di Venezia.

Le malattie reumatiche hanno anche condizionato l'attività artistica di alcuni celebri pittori, quali in particolare Corot, Renoir e Cross, i quali hanno dovuto adeguare la loro creatività artistica al disturbo da cui erano affetti, lasciandone chiara traccia nei propri lavori. In ultimo, ma non meno importante, il Convegno tratterà della storia dell'uso terapeutico dei bagni termali, i cui benefici sono ben conosciuti fin dall'antichità, anche come luoghi di cultura e formazione medica, e della storia dei farmaci, molti dei quali sono nati per combattere affezioni reumatologiche e che sono poi diventati patrimonio rilevante di tutta la medicina, come l'aspirina, il cortisone e la colchicina, fino ai recentissimi farmaci biologici.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L, Pérez-Negrete A, Marson P, Cimmino MA, Pò M, Gerli R, Sinigaglia L. Nasce a Venezia l'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR) promosso dalla Società Italiana di Reumatologia. *Reumatismo*. 2021; 73: 1-5.
2. Marson P. Saint Trophymus of Arles, the Patron of sufferers from Podagra. *Reumatismo*. 2001; 53: 75-83.
3. Vivies B de S. Stepin évêque de Carcassonne (VIIe s.) Entre mythe et histoire-Bulletin de la Société d'études scientifiques de l'Aude (Carcassonne). 1989; 89: 21-31.

Storia della reumatologia italiana

R. Gerli¹, M. Vaglini²

¹S.C. di Reumatologia, Università degli Studi, Perugia;

²Direttore del Centro Interregionale per la documentazione bibliografica ed archivistica biomedica, Accademia di Storia dell'arte sanitaria, Pisa

Per risalire a quale sia stato il ruolo nei secoli passati di autori vissuti nella penisola italiana nel descrivere affezioni reumatologiche si deve necessariamente far riferimento alle terminologie principali usate all'epoca. Come noto, l'origine del termine "Rheuma" porta al concetto greco di "ciò che scorre", riferendosi così a tutte quelle affezioni causate dagli "umori", come affermato da Plinio nella sua *Historia Naturalis* (libro XXII c. 18): "*Fluxiones quas Graeci Rheumatismos vocant*", mentre per quanto riguarda i dolori alle diverse articolazioni con tumefazione ed arrossamento il termine usato è "Arthetica".

Al Maestro **Bartolomeo Salernitano**, attivo intorno al 1100, si deve la stesura della "*Practica*", nella quale appare per la prima volta una metodologia che prevede lo studio di cause e sintomi delle malattie, per poi prescrivere il giusto rimedio. Egli definisce "Artetica", senza "h", le malattie delle articolazioni, mentre **Matteo Plateario** (XI-XII secolo), sempre della scuola salernitana, ritiene che l'artrite dipenda "*ex rheumata causa*", provocata da un umore bilioso in grado di determinare dolori violentissimi per la tensione dei nervi.

Da allora il termine reumatismo si fa sempre più strada, anche tra gli autori stranieri, come negli scritti del frate francescano inglese **Bartolomeo Angelico** (1200-1270), autore di una grande opera enciclopedica "*Liber de Proprietatibus rerum*", dalla quale viene ripreso il trattatello di **John of Trevisa** "*Sometyme rewmatyk humors*".

Tuttavia la patologia reumatologica più nota nell'antichità è senza dubbio la gotta, descritta per secoli come "*morbus dominorum*", tipica cioè delle classi dominanti, come la definisce **Gaio Svetonio Tranquillo** già nel I secolo d.C. In tale contesto prevale l'idea di un umore che discende nelle varie parti del corpo, goccia a goccia, da cui "gotta".

Così **Areteo di Cappadocia** (120-200 d.C.), di origini greche, ma operante a Roma durante l'impero di Traiano, scrive sulla gotta: "*L'artrite inizia così: il dolore colpisce dapprima l'alluce, poi la parte interiore del tallone che poggia sul terreno, quindi la volta plantare e da ultimo si gonfia la cavaglia*". Ma il suo merito principale è quello di distinguere fra i termini artrite, podagra (malattia del piede), chiragra (malattia della mano) e gonagra (malattia del ginocchio).

Nello stesso periodo altro autore di provenienza greca attivo a Roma, **Sorano di Efeso**, scrive un testo "*Dell'affezione articolare che i Greci chiamano artrite e del dolore ai piedi che viene chiamato podagra*". Sorano indica, fra l'altro, una conseguenza dell'attacco gottoso, il cui aggravarsi porta alla formazione dei tofi: "*Le articolazioni si ingrossano, poi induriscono, con ac-*

Indirizzo per la corrispondenza:

R. Gerli
roberto.gerli@unipg.it

cumulo di materiale solido, pietroso; divengono scure, si deformano, le dita si arcuano e si storcono, accavallandosi su quelle vicine". È di particolare interesse che egli suggerisca una dieta rigida, raccomandando nel contempo esercizio fisico a piedi nudi.

È questo il periodo dove **Galeno di Cappadocia** (130-200 d.C.), altro medico greco antico vissuto e morto a Roma, esprime una serie di concetti che domineranno il pensiero della medicina occidentale per tredici secoli. Bisogna infatti arrivare sino al Rinascimento, quando le affermazioni di Galeno cominciarono lentamente e con grande cautela a essere messi in discussione, per esempio dall'opera di **Vesalio**.

Galeno, in particolare, fornisce un'attenta spiegazione delle varie patologie reumatologiche, come la sciatica, la gotta e l'artrite. Egli afferma che *"quando tutte le articolazioni si ammalano è artrite, quando la malattia è limitata alla sola articolazione dell'anca è sciatica, limitata al piede è podagra"*.

In epoca medievale si diffonde nella nostra penisola sempre di più la cultura araba con traduttori di opere antiche dall'arabo in latino. Famoso è **Gherardo da Cremona** (1114-1187) che traduce *"Ad Almansorem"* del medico arabo Abu Bakr Muhammed ibn Zakaria el-Rahzi, noto in Occidente con il nome di Rhazes e in Italia con quello di Razeo, tra le più prodigiose menti del Medioevo ed ammirato per il suo indiscutibile contributo alla medicina anche occidentale. Gherardo riporta il capitolo *"De Iuncturarum egritudinibus"* (delle malattie delle giunture).

Anche **Taddeo Alderotti** (1215-1295) produce una lunga serie di *"Consilia"* e tra questi cita la cura della sciatica e della gotta, *"la gotta causata dal sangue che tende ad una disposizione collerica"*, *"il regime della gotta sanguigna"*. Taddeo ha molti allievi tra cui **Dino Del Garbo**, (1280-1327), di nobile famiglia fiorentina, che compone un *"Tractatus podagrae"*.

Indicazioni terapeutiche si trovano in molti *"Ricordi"* o *"Consilia"*, che si diffondono per tutto il XIV secolo. Ecco allora *"la cura del mal della gotta"*, così come appare in un documento pisano del 1382: *"Ricordo come a dì 30 di novembre, il dì di santo Andrea, Giovanni di Taviano da Libbiano mi fè l'orazione alla mia dogla o vero gotta-sciatica, tre mattine a Arno: la prima mattina fu decto dì 30 il dì di santo Andrea, la seconda fu giovedì il primo di dicembre, la tersa vernardì il 2° dì; et hami guardato uno anno cominciato a dì 30 con le infrascripte cose: Lente, Agli, Anguille, Ceci et capo di niuna ragione (sic) bestia che lattata sia"*. È interessante notare che le sostanze ordinate da messer Giovanni da Libbiano siano in prevalenza vegetali, escludendo le carni di mammiferi, mentre consiglia l'anguilla. Da sottolineare la prescrizione della cura *"a Arno"*, che con la sua corrente doveva esercitare un'azione benefica.

Questo ricordo si pone nella storia della gotta tra **Paolo di Egina**, che intuisce tra i primi come la gotta sia un'affezione *"iperalimentare"* e **Michele Savonarola** (1384-1468), famoso medico del Quattrocento, docente a Padova e Ferrara e nonno del noto frate domenicano Girolamo Savonarola, che sostiene i suoi consigli in questa direzione.

Con l'avvento dell'Umanesimo e del Rinascimento, la cultura medica subisce una svolta, grazie alla diffusione della stampa. L'ideologia galenica viene spesso rivalutata, perché sembra che la spiegazione razionale di certi fenomeni e certe patologie portino ad interpretazioni diverse. Si impara dagli antichi, ma bisogna guardare razionalmente ad una nuova medicina.

In tale contesto, **Antonio Guainieri** di Pavia (1380/90?-1455?), docente di Medicina a Pavia e a Padova, è ricordato tra gli autori più autorevoli. Nel 1432, mentre è al seguito di Amedeo VIII, conosce Giacomo Paleologo, mar-

chese di Monferrato, e passa al suo servizio per studiare le acque termali di Acqui, delle quali conferma l'efficacia terapeutica e ne consiglia l'uso al marchese afflitto da gotta. Tra le sue annotazioni mediche interessante appare *“una specie di mania prodotta dall'abuso del vino e un'altra da artrite atonica”*, che indica nella sua opera *“De arthetica passione seu de juncturis”*.

In pieno Rinascimento si ha una vera e propria rivoluzione contro le teorie di Galeno. Il principale portavoce è **Gerolamo Cardano** (1501-1576), poliedrica figura che critica aspramente Galeno quando afferma che il morbo articolare non è la stessa cosa della podagra e così esalta Ippocrate sostenendo che la podagra è la più violenta delle affezioni articolari, la più ostinata e difficile da curare.

Successivamente, **Paolo Salio Diverso** (sec. XVI), medico di Faenza *“fa vedere che l'artrite non viene generata puramente da una materia morbosa particolare, che la causa formale della medesima non risiede già nel cervello, ma bensì nello stomaco, che la detta materia può variare infinitamente e che il più delle volte se ne può aggiovare la bile”*.

Marcello Donato (1538-1602), medico a Mantova, nonché segretario e consigliere di Vincenzo Gonzaga, si oppone ai medici greci che sostenevano la facilità di guarire *“l'artrite inveterata nei vecchi”* e attesta di aver curato un certo Alfonso Tassoni di anni 71.

Pietro Baito di Torino (sec. XVI) primo medico di Carlo II e Carlo III, duchi di Savoia lascia un compendio scritto sul gusto degli Arabi e del latino, dal titolo *“Veni mecum”*, biasimando l'uso dell'oppio nella *“artrite”*.

Di contro, l'opera *“De arthritide liber unus, de variolis alter, Venetiis 1586”* di **Emilio Campolongo** (1550-1604), professore universitario a Padova, contiene appunti dalle sue lezioni in cui espone la natura, le cause, le varietà e i sintomi dell'artrite; tratta inoltre degli *“antidoloriferi e dei rimedi chirurgici, farmacologici e dietetici”* contro di essa. Consiglia un suo metodo per la cura dell'artrite: *“nell'artrite parziale tocca la vena più vicina alla parte dolente e quella del lato opposto ogni volta che prefigge di levar sangue dalla massa generale”*.

Da ricordare poi personaggi che trattarono la gotta dei componenti della famiglia Medici di Firenze. Tra questi, **Baccio Baldini** (1510-1585), non solo letterato, ma anche Direttore della Biblioteca Laurenziana che gli permette di avere sotto gli occhi numerosi testi di carattere medico. Diviene protomedico del Granduca di Toscana, Cosimo I e fa diagnosi di *“attacchi gottosi al ginocchio”* che ripetutamente si presentano al Granduca. **Giulio Angeli di Barga**, lettore di Medicina Pisa, riesce a porre una precisa diagnosi di gotta nel 1594 a Ferdinando, figlio di Cosimo. **Baroncelli** cura il cardinale Carlo Medici (1595-1666) per patologie reumatiche e gottose.

Curioso ed interessante è il racconto del medico **Jean Prevost**, nato in Svizzera (1585), ma laureatosi, vissuto e morto a Padova (1631), noto con il nome latino Praevostius. Divenuto Prefetto dell'Orto Botanico, gli viene affidato l'insegnamento di *“Ostensium simplicium”* e poi quello di *“Medicina Pratica”*. A lui si deve il primato dell'alcolato di rosmarino, diffusosi poi sotto il nome di *“Acqua della Regina di Ungheria”*, della quale aveva fatto uso la Regina Elisabetta, gravemente ammalata di gotta. Il Prevost racconta di aver trovato questa indicazione scritta dalla Regina in un suo breviario e di averla avuta *“da un eremita di cui però non vuol sapere niente”*. Questo medicamento per tutto il XIX secolo viene usato sotto il nome di *“Acqua di Nino”* o *“Spirito di rosmarino”* per gli attacchi gottosi.

Gli storici attribuiscono a Thomas Sydenham (1624-1689) l'esordio dell'artrite come patologia a se stante e così **Antonio Cocchi** (1695-1758) nel

libro IV cap. VIII “*Dei Bagni di Pisa*” definisce “*Artritici o articolari*” *quei mali per lo più dolorosi che occupano le giunture del corpo e le loro vicinanze. “... il male reumatico ... alcune volte risiede nelle espansioni tendinose dette aponeurotiche poste sotto gli integumenti, che in sembianza di cuffia o di panno o di fascia, onde prendono i diversi nomi, vestono i sottoposti muscoli o del collo o del dorso o delle braccia e gambe ... nascono le differenti specie di Reumatismo distinte volgarmente coi nomi di dolori ... dei lombi, ond’è lombagine, della coscia che dall’osso ischio il quale ne contiene l’articolazione, dicesi Ischiade o Sciatica e degli altri articoli similmente”.*

Domenico Cotugno (1736-1822), medico napoletano, pubblica nel 1764 l’opera “*De Ischiade nervosa commentarius*”, suddivisa in cinquantasette capitoli e arricchita da una tavola illustrante le zone per l’applicazione dei vescicanti lungo il decorso del nervo sciatico. La sciatalgia, argomento in precedenza trattato da vari altri autori, nessuno dei quali aveva peraltro tentato di spiegarne la patogenesi, fu esaminata dal Cotugno sotto il profilo clinico ed anatomo-patologico. Egli distingue due forme di sciatica, la “*artritica*”, dovuta a infiammazione delle vertebre lombari e caratterizzata dalla limitazione alla coscia della diffusione del dolore, e la “*nervosa*”, dipendente da infiammazione o irritazione del nervo sciatico e contrassegnata dall’irradiazione del dolore fino al piede. La sciatalgia venne in passato designata con l’eponimo di “*Sindrome di Cotugno*”. Di rilevante, egli riporta la prima osservazione microscopica del nervo sciatico.

Raffaele Rocco Piria (1814-1865), laureatosi in Medicina nel 1834 a Napoli, dopo ricerche chimico-farmaceutiche a Parigi, giunge a Pisa nel 1840 dove gli viene offerta la cattedra di Chimica. Con un meticoloso lavoro di ricerca sperimentale, riesce ad ottenere prima l’idrato di salicile e, qualche anno dopo, nel suo laboratorio a Pisa, la salicina. È l’epoca in cui si studiano e si utilizzano molti estratti vegetali e l’acido salicilico, come ben noto, darà una importante svolta nella storia della Reumatologia.

La storia della Reumatologia, come disciplina, nasce in Europa durante il Congresso internazionale di Fisioterapia di Berlino nel 1913, con la creazione di un **Istituto Internazionale di Ricerche Scientifiche sulle Malattie Reumatiche**. Nel 1926, per iniziativa della Società Internazionale di Idrologia, veniva costituito il **Comitato Internazionale sul Reumatismo** divenuto, due anni dopo, **Lega Internazionale Contro il Reumatismo**.

Il 1929 segna la nascita in modo embrionale della Reumatologia italiana a cura di Sante Pisani, che ispira e fonda a Milano, sotto gli auspici dell’Associazione Italiana di Idrologia, Climatologia e Terapia Fisica del C.N.R. un “**Comitato contro il Reumatismo**”.

L’attività del Comitato dura sino al 1936, quando al Comitato subentra il “**Comitato Italiano per lo studio del Reumatismo**” con funzione autonoma ed indipendente dalla Società Italiana di Idrologia. Tale Comitato fu trasformato quindi in “**Società Italiana per lo studio del Reumatismo e la lotta contro le Malattie Reumatiche**”, il cui atto costitutivo (5 maggio 1950) a firma Luigi Zoja, Professore Emerito di Clinica Medica, e Luigi Villa, Ordinario di Clinica Medica, entrambi dell’Università di Milano, rappresenta la fondazione di quella che sarà la Società Italiana di Reumatologia (SIR). Con tale atto viene anche fondata la rivista “*Reumatismo*”, che diventerà il giornale ufficiale della SIR.

In oltre 70 anni, la SIR ha subito numerose trasformazioni dopo un iniziale ed inevitabile sforzo teso alla individuazione di una precisa identità e dei campi di interesse per la ricerca. Nei primi anni il primario interesse fu

molto attratto dall'osteoartrite e dal reumatismo articolare acuto. L'elevata frequenza di quest'ultimo contribuì in quegli anni alla creazione di Centri di Cardio-Reumatologia con grande confusione dei ruoli del reumatologo e del cardiologo. La carenza di specialisti in Reumatologia favorì anche conflittualità con ortopedici ed internisti rispettivamente per il trattamento delle malattie articolari e delle connettiviti.

Nell'arco degli anni, peraltro, la Reumatologia è riuscita ad affermarsi sempre di più con la creazione di Scuole di Specializzazione, specialisti sempre più numerosi e Centri ormai diffusi su tutto il territorio nazionale. La SIR ha assunto in tale contesto un ruolo fondamentale nel sostenere una disciplina contraddistinta da una fortissima presenza a livello assistenziale e di ricerca anche internazionale ed ormai proiettata verso un futuro che i soci fondatori avrebbero all'epoca difficilmente immaginato.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Leca A.P. Storia della reumatologia, Editiemme, Milano ed. italiana. 1989.
2. Penso G. La medicina medievale, Ciba-Geygi ed. 1991.
3. Cocchi A. Dei Bagni di Pisa, Firenze 1750.
4. Castiglioni A. L'orto della sanità, Bologna Librerie Italiane Riunite. 1935.
5. Martini Liperii M. Bibliotheca realis medica omnium, rerum et titolorum in universa medicina occurrentium. Francofurti ad Moenum. 1679.
6. Karsk RS, mc Carthy J, D. John of Trevisa, Sometyme rewmatyk humors in "Archeologia e artrite", AMA (Arc. Int. Med.) 1960; 105: 640-644.
7. Aretaei Cappadocis, medicis insignis ac vetustissimi. Libri septem nunc primum et tenebris eruti a Juno Paulo Crasso accuratissime in latinum sermonem versi, Venetiis apud Juntas. 1552.
8. Aretaeo di Cappadocia, Delle Cause, dei segni e della cura delle malattie acute e croniche. Libri otto. Volgarizzati da Francesco Puccinotti. 1843.
9. Caeli Aureliani... De Morbis acutis et chronicis, Libri 8 - 1722.
10. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1992 nov. 55: 1100 - Domenico Cotugno, l'origine della Sciatica.
11. Fornaciari G., Giuffra G. Le malattie reumatiche alla corte di Firenze. La cosiddetta "gota dei Medici". Reumatismo. 2009; 61: 229-237.
12. Marson P., Pasero G. Il contributo italiano alla storia dei salicilati, Reumatismo. 2006; 58: 66-75.
13. Pasero G., Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica, L'aspirina. Reumatismo. 2010; 62: 148-156.



L'insegnamento Alessandrino-Veneziano di San Marco

M. Po'

Direttore Polo Culturale e Museale Scuola Grande di San Marco, Ospedale Civile, Venezia

All'interno degli ambienti della Scuola Grande di San Marco, che contiene, tra l'altro, dal 1950 uno dei più importanti musei italiani di storia della medicina, si trova una grandiosa narrazione della concezione occidentale della cura della persona malata.

Si tratta dei dipinti della sezione frontale e centrale del cosiddetto "ciclo alessandrino" dell'apparato iconografico della Sala del Governo, eseguita da Giovanni Bellini, Giovanni Mansueti e Vittore Belliniano nei primi anni del Cinquecento, quale racconto del "factum criminis" per la condanna a morte dell'evangelista Marco, perpetrata dai pagani ad Alessandria d'Egitto attorno al 50 d.C.. Questo racconto è dettato da una lettura storica dell'evento combinata ad una lettura morale, ma si presterebbe anche a una lettura allegorica ed anche anagogica. Qui ci limitiamo al primo approccio perché, a mio avviso, corrisponde alla principale motivazione comunicativa dei committenti.

Queste opere sono state pensate quale memento permanente per la classe dirigente della Scuola sul significato filosofico ed etico e sulla portata morale della *charitas*.

Noi oggi con grande difficoltà riusciamo a considerare che una sovrastruttura così impegnativa e costosa fosse destinata soltanto ad una fruizione interna e privata, ancorché alimentasse un'autopercezione della Scuola come istituzione laica leader del sistema parallelo agli organi dello Stato. Penso si possa apprezzare anche per questo l'efficacia formativa ed educativa che questa scenografia simbolica ha esercitato per alcuni secoli sui veneziani ammessi alla Scuola che in questo luogo "leggevano" pagine di filosofia e dottrina che avrebbero trovato altrimenti soltanto in modi più esclusivi; questa funzione si ripete in modo ancor più clamoroso per la facciata della Scuola. Per questo possiamo dire che questo luogo divenne nel Cinquecento una "cattedra morale", cioè un luogo che praticava le virtù più alte e le custodiva ma anche le insegnava, le trasmetteva. Ritorniamo al ciclo pittorico, ambientato ad Alessandria d'Egitto. imponente figurativamente e denso simbolicamente, per trarne la chiave interpretativa.

La prima considerazione ci porta a riconoscere che il telero centrale è un tutt'uno con le due tele laterali, quella di sinistra della guarigione miracolosa del pagano Aniano, grazie a San Marco; quella di destra della purificazione spirituale dal paganesimo di Aniano operata con il Battesimo impartito sempre da San Marco. Quindi, vediamo un evento di guarigione da una malattia del corpo che si accompagna ad una guarigione della sfera non fisica del medesimo "malato". Due momenti che soltanto in modo apparente sono temporal-

Indirizzo per la corrispondenza:

M. Po'
mario.po@aulss3.veneto.it

mente distinti; invece sono l'unica realtà che esiste, l'uomo con la sua duplice dimensione indivisibile, quella fisica e quella metafisica, che chiede di essere trattato con questa complessità soprattutto nella malattia, come ottiene il ciabattino Aniano da Marco il santo taumaturgo.

La seconda considerazione riguarda un effetto speculativo derivante dalla surriferita concezione, che ha una potenza straordinaria: constatare che l'individuo grazie all'inscindibilità del corpo dall'anima è persona, destinata all'eternità, dotata di una dignità insopprimibile, quale essere umano giovane o vecchio, sano o malato, dal momento nascente al momento morente.

Questa idea appartiene già alla concezione filosofica della Grecia classica – a partire da Platone – presente nell'Alessandria ellenistica, assunta a nuova verità perfezionata con il cristianesimo ed in esso maturata, che San Marco proclama ai pagani in terra d'Egitto facendone oggetto della sua attività evangelizzatrice. Non era scontato che fosse questo l'orizzonte spirituale e morale pacificamente accettato in quel tempo; lo si comprende infatti dal martirio qui subito da Marco, che avviene come provvedimento punitivo-cautelare che i pagani inscenano per bloccare la circolazione di questa "concezione eversiva", perché la novità di questa dottrina è clamorosa. Essa offre all'uomo una prospettiva radicalmente nuova, aprendogli la scena dell'eternità e la certezza di una cura che guarisce e salva.

Il messaggio che attraverso questa iconografia della Scuola Grande di San Marco arriva, quindi, fino ai giorni nostri è di grande valenza perché garantisce agli organismi dello Stato o della comunità che si occupano delle persone ma-



Giovanni Bellini, *Predica di San Marco ad Alessandria d'Egitto*, 1507, Scuola Grande di San Marco, Venezia.

late un fondamento etico e normativo saldo ed ispirato ai principi della civiltà occidentale, che si è nutrita della dote greco-romana e giudaico-cristiana.

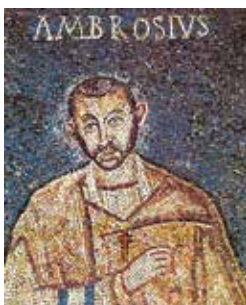
Invero, l'analisi compositiva del dipinto che stiamo descrivendo è davvero illuminante e fornisce la chiave di lettura prima evocata delle immagini belliniane, attraverso l'identificazione dell'enorme edificio che sovrasta tutta la scena centrale della predica di San Marco. Si tratta della grandiosa Biblioteca di Alessandria d'Egitto, una delle meraviglie dell'antichità: essa è inscritta idealmente in un grande cerchio, al cui interno a sua volta c'è il prospetto della facciata, focalizzata sul solenne portale collegato attraverso linee ideali con i protagonisti del dipinto; in primis San Marco, in posizione autorevole e ieratica. Tutto comunque sembra essere focalizzato sul portale della Biblioteca, per ricordarci che esso era sovrastato da un'iscrizione: questo è l'ospedale dell'anima.

Dunque, la più importante biblioteca del passato, attraverso la mediazione dell'arte rinascimentale, offre alla Biblioteca di storia della medicina di Venezia, una delle più prestigiose d'Italia, il senso della sua missione e il coraggio del proprio impegno.

Sant' Ambrogio: un' esegesi reumatologica

L. Sinigaglia

Past President della Società Italiana di Reumatologia



*Mosaico di Sant' Ambrogio di Milano nel sacello di San Vittore (378 ca.)
annesso alla Basilica del Santo, probabile ritratto del vescovo.*

La gran parte delle evidenze storiche converge sul 334 nell'indicare la nascita a Treviri di Aurelius Ambrosius, terzo figlio di una agiata famiglia cattolica di origine romana, il cui "pater" era uno dei più alti funzionari della Prefettura delle Gallie. Era allora Treviri una delle città più importanti del mondo, con vestigia Augustee e centro di raccolta di merci che giungevano da ogni parte d'Europa attraverso i fiumi confluenti nella Mosella che ne bagnava le rive. Siamo nel contesto ormai del tardo impero Romano, l'Imperatore Diocleziano, il più terribile persecutore dei cristiani, aveva abdicato meno di trent'anni prima della nascita di Ambrogio. L'Imperatore Costantino era morto nel 337, quando Ambrogio aveva tre anni. L'editto di Milano da lui emanato nel 313 aveva segnato un'epoca e aveva portato al riconoscimento ufficiale del cristianesimo in tutto l'Impero. Il bambino percorre un'infanzia agiata con la sorella Marcellina e il fratello Satiro e la tradizione vuole che, ancora in fasce, già si manifestasse qualche segno premonitore. Un giorno, mentre la culla era in un cortile del palazzo, la schiava che lo sorvegliava richiamò affannosamente l'attenzione dei genitori mentre uno sciame di api entrava ed usciva dalla boccuccia del bambino senza fargli alcun male.

La fonte principale delle informazioni giunte sino a noi sulla vita di Ambrogio è lo scritto di un monaco, Paolino da Milano, segretario e stenografo dell'epoca vescovile di Ambrogio di cui scrisse nel 422 una completa biografia. Grazie a questa preziosissima fonte possiamo seguire Ambrogio a Roma dove il padre aveva dovuto trasferirsi nel 340 quando Ambrogio aveva all'incirca sei anni. Il periodo Romano è denso di studi secondo un programma di educazione privilegiata con un pedagogo scelto che insegna la letteratura Latina e il Greco. Verso i 15 anni l'educazione del fanciullo viene affidata a un retore (il periodo corrisponde più o meno ai nostri studi universitari) per la preparazione alla carriera di funzionario imperiale. In questi anni il fanciullo dimostra insofferenza per la retorica e per la matematica mentre esprime passione per la musica. È di questi anni un atto simbolico della valenza cristiana

Indirizzo per la corrispondenza:
L. Sinigaglia
luigisinigaglia1@gmail.com

della famiglia di Ambrogio: la consacrazione verginale della sorella Marcellina che gli resterà accanto tutta la vita. In questo periodo è imperatore Costanzo II e Roma è teatro di corruzione, feste pagane, spettacoli crudeli, scommesse sulle corse di cavalli. Ambrogio esprime condanna per questo clima e loda la giovinezza “che sa mantenersi seria e severa, nonostante il ribollimento delle passioni: il giogo soave di Cristo può essere certo pesante nell'adolescenza per la disciplina e l'astinenza che richiede, ma colui che quel giogo avrà preso fin d'allora, ne sentirà le gioie”.

Nel 365 Ambrogio, ormai trentunenne, si trasferisce in Serbia, a Sirmio (l'attuale Sremska Mitrovica) dove inizia a praticare la funzione di avvocato presso la prefettura del pretorio. Sirmio è città strategica per l'impero di Occidente e ha giurisdizione su tutta l'Europa Danubiana. In questo periodo sperimenta direttamente alcuni conflitti sociali come l'estremo fiscalismo che aumenta la povertà e alimenta il regresso demografico e affronta in prima persona i conflitti tra il paganesimo e la nuova religione cristiana. È un periodo di contatto quotidiano con il popolo, fuori dell'atmosfera decadente e oziosa di Roma. Nel 370 il prefetto di Sirmio, Probo, lo nomina “consularis” cioè governatore della provincia Emilia e Liguria e Ambrogio nello stesso anno parte per Milano congedato con queste parole augurali e premonitrici: “Vade, age, non ut iudex sed ut episcopus”.

La Milano imperiale di quegli anni è una grande città di almeno 130.000 abitanti. Il pagano Ausonio la descrive così: “A Milano tutto è meraviglioso. A Milano v'è abbondanza di ogni cosa, palazzi innumerevoli e ben costruiti e grandi ingegni e gente che ride volentieri”. La chiesa Milanese aveva molto sofferto sotto l'impero di Diocleziano pagando con la vita di molti martiri. Nel 360 è vescovo di Milano Ausenzio, di professione ariano, che sarà duramente avversato da Ambrogio. Ambrogio inizia dunque a 36 anni il suo lavoro di governatore della provincia e diviene responsabile dell'ordine pubblico di una vasta zona italiana a stretto contatto con la gente. Dalle sue parole abbiamo una prima informazione dei suoi principi morali: “il bravo giudice non agisce a capriccio o per interesse personale... la misericordia non è sempre un valore...”.

Alla morte di Ausenzio, nel 374, nasce il problema della designazione del candidato vescovo. Tutte le preferenze convergono su quel consolare quarantenne ancorché ancora catecumeno, cioè non battezzato, di bassa statura, dal viso allungato e fine con barba e baffi neri, occhi grandi ed espressivi, gesti calmi e pacati e grandissimo spessore morale. I cattolici lo ritenevano uno dei loro e neppure gli ariani avevano motivazioni contrarie. La tradizione racconta che in occasione di un discorso al popolo risuonasse nella chiesa una voce puerile: “Ambrogio vescovo!” L'elezione di un laico non ancora battezzato all'episcopato non era evento inedito. Il 30 novembre del 374 Ambrogio riceve il battesimo e il 7 dicembre dello stesso anno (da allora data della festa del Santo patrono a Milano) viene eletto vescovo con successiva investitura dell'imperatore Valentiniano. Un uomo con una grande esperienza sociale si affacciava alla guida della Chiesa Milanese grazie a un compromesso tra le opposte fazioni degli ortodossi e degli ariani.

Subito dopo l'elezione Ambrogio dona tutti i suoi beni mobili ed immobili alla Chiesa e ai poveri e diviene in breve tempo un vero paladino del popolo. Inizia un periodo di intensi studi della Bibbia e degli Autori Greci, scrive i suoi discorsi la notte, affronta digiuni, predica nonostante la sua voce fioca. Gli anni dell'episcopato sono caratterizzati dalla strenua difesa dell'ortodossia contro l'arianesimo, dalla continua professione di fede e da una incessante azione politica per cui svolge missioni sotto l'egida del nuovo imperatore Gra-

ziano che culminano nella scomunica degli Ariani in occasione del concilio di Aquileia del Settembre del 381. Concorre attivamente alla nomina di vescovi nelle regioni vicine ed è in missione a Treviri nel 384 per richiedere al nuovo imperatore la traslazione del corpo di Graziano che era stato ucciso a Lione a 25 anni dalle truppe di Massimo. Questa missione è una novità senza precedenti essendo la prima volta che un compito di squisita valenza politica veniva affidato a un vescovo. Al suo ritorno a Milano, dopo avere ottenuto il risultato, Ambrogio viene accolto trionfalmente. Ambrogio si è imposto come figura di grande proporzione di mediatore, chiamato a risolvere oltre che questioni di fede anche questioni politiche.

Sono di questi anni le maggiori opere scritte da Ambrogio che spaziano, in migliaia di pagine, dai commenti della Sacra Scrittura, a trattati sulla verginità e sul ruolo della donna, ai tre libri sullo Spirito santo, alla descrizione nell'Esamerone dei sei giorni della creazione. Nel Giugno del 386 vengono ritrovati a Porta Vercellina a Milano i resti dei due martiri Gervaso e Protaso e questo ritrovamento, oltre a rappresentare il vero esordio della storia del culto delle reliquie, viene interpretato come un segnale divino, commentato da Agostino nelle sue Confessioni. Nel 387 Ambrogio aveva battezzato Agostino che entrava così nella storia della Chiesa.

L'ultimo grande evento che segna la vita di Ambrogio e ci risarcisce dello spessore umano, morale e politico raggiunto da quest'uomo risale al 390 quando l'Imperatore d'oriente, Teodosio, ordina in risposta a una rivolta popolare a Salonico una terribile rappresaglia che porta all'uccisione nel grande circo della città di almeno 7.000 persone. Ambrogio scrive a Teodosio una lettera sdegnata e lo induce a pentirsi e a richiedere pubblicamente perdono. Nel Natale del 390 Teodosio fa pubblica penitenza di fronte al vescovo di Milano. È la prima volta nella storia che un monarca si riconosce pubblicamente sottomesso a leggi eterne di giustizia di fronte a un vescovo che vendica a sé il diritto di giudicare e assolvere anche i re. Da quel momento Teodosio inasprisce la sua politica religiosa nei confronti del paganesimo. Il 27 febbraio del 395 si tennero i solenni funerali di Teodosio celebrati da Ambrogio, che pronunciò il *De Obitu Theodosii*. Le esequie si svolsero seguendo per la prima volta il rito cristiano. Con l'elogio funebre di Teodosio si può dire terminata anche l'azione politica del vescovo di Milano.

All'alba del Sabato Santo, il 4 Aprile del 397, Ambrogio muore all'età di 62 anni, non prima di avere raccomandato ai suoi quattro diaconi il nome del suo successore, Simpliciano. Conclude il Paredi nella sua fondamentale descrizione della vita del santo: "Ventidue anni di episcopato in una delle maggiori città dell'Impero, in intimo contatto con gli imperatori, maestro dei fedeli e dei principi, vindice degli umili, santo nella più austera mortificazione per sé e nel più generoso amore per gli altri: sembrava che la Chiesa e l'Impero non potessero più fare a meno di lui".

■ LA MALATTIA DI SANT'AMBROGIO

Le notizie sulla salute di Sant'Ambrogio sono alquanto frammentarie. Dicono le fonti che avesse "salute debole", un corpo "esile e fragile", la voce, negli innumerevoli discorsi pubblici, "fioca". Alcune notizie sono dirette perché contenute in diverse Sue enunciazioni. In occasione dell'orazione funebre per il fratello Satiro accenna a un evento patologico ricorrente; in una lettera al Vescovo di Como denuncia il suo precario stato di salute; in una lettera all'Imperatore Teodosio scrive di non poterlo incontrare a Milano "per una

malattia fisica davvero grave”. Probabilmente dunque una malattia cronica in quanto queste citazioni percorrono un periodo di almeno 15 anni. È anche probabile uno sfondo familiare stanti gli accenni a una patologia simile che probabilmente affliggeva anche il fratello. Ambrogio era stato sepolto nella basilica che da lui prese nome accanto ai martiri Gervaso e Protaso. Nel IX secolo si procedette a una più degna sistemazione delle spoglie dei tre santi che furono collocati in un sarcofago di porfido sotto l'altare d'oro. Nel 1864 durante i lavori di consolidamento e di restauro della basilica fu rinvenuto quel prezioso sarcofago all'interno del quale erano presenti tre scheletri immersi in un'acqua limpidissima. Lo scheletro di statura più bassa fu ritenuto essere appartenente ad Ambrogio. I dati più importanti a nostra disposizione vengono dalla minuziosa descrizione dello scheletro del Santo, stilata dal cardinale Agostino Riboldi nel 1871. La descrizione, su cui si basa l'ormai storico saggio di Camillo Benso Ballabio del 1973, fu impreziosita dalla assistenza di un medico e ci fornisce elementi di estremo interesse. Sappiamo così che la laringe era ossificata e che molte ossa di questo scheletro portavano aderenti cartilagini ossificate. Le vertebre dalla IV alla IX dorsale presentavano apofisi spinose prolungate e rigidamente unite insieme. Le prime due coste erano saldate con il manubrio dello sterno. Anche le ossa lunghe mostravano creste molto scabre e aculei ossei. In conclusione *“le vertebre sui margini dei loro corpi mostrano cercini o appendici stalattiformi di tessitura ossea che sono porzioni delle cartilagini intervertebrali ossificate”*. C'era in questa descrizione un corpus sufficiente di informazioni perché un acuto osservatore e un padre della Reumatologia come Ballabio potesse postillare senza esitazioni la sua diagnosi affermando che con tutta probabilità Ambrogio fosse affetto da spondilite anchilosante. Il tutto corroborato da altre citazioni relative all'incendere “lento e curvo” di Ambrogio e dalle probabili difficoltà di respiro che lo costringevano spesso a interrompere ripetutamente i discorsi in pubblico per poi riprendere a parlare, quasi alla ricerca di un respiro profondo che poteva essere limitato dalla deficitaria espansione della gabbia toracica per l'anchilosi delle articolazioni costo-vertebrali e costo-trasversarie.

Lo studio dello scheletro di Ambrogio e il riconoscimento ufficiale di questa attribuzione sono tuttavia l'esito di una serie di studi scientificamente rigorosi effettuati nel 2017 da un'equipe di numerosi scienziati dell'Università Statale di Milano e pubblicati poi nel 2018 in un prezioso volume dedicato alle reliquie di Ambrogio e dei martiri Gervaso e Protaso che porta un sovra titolo eloquente: *“Apparuit Thesaurus Ambrosius”*. In questo volume vengono minuziosamente descritte le tecniche utilizzate e i particolari dei resti ossei ritrovati dopo l'apertura della cripta contenente i resti di Ambrogio e dei due martiri cristiani all'interno della Basilica intitolata al Santo. L'equipe di studiosi, guidati da Cristina Cattaneo, ordinario di Medicina Legale alla Statale di Milano, riuscì attraverso un percorso rigoroso e sfruttando le più moderne tecnologie a fornire ulteriori preziose informazioni. Intanto mediante sofisticate indagini antropometriche fu ricostruito il volto di Ambrogio caratterizzato da una evidente asimmetria caratterizzata da un abbassamento del margine inferiore dell'orbita di destra, del resto adombrata anche in alcune rappresentazioni del volto del santo, e probabilmente riconducibile a una cicatrice mal guarita secondaria a una ferita con possibile sottostante frattura del mascellare destro. L'ipotesi della Cattaneo è avvalorata dal riscontro sulla clavicola di destra di un callo osseo espressione anch'esso di un'antica frattura, sofferta probabilmente in età giovanile, con parziale sovrapposizione dei monconi e segni inequivocabili di un'omartrosi verosimilmente secondaria in sintonia con quanto Ambrogio stesso

riferisce in una lettera alla sorella Marcellina quando fa menzione di una spalla spesso dolente. È un azzardo ipotizzare una caduta da cavallo o accennare a una lesione da percosse o a un investimento che avrebbe potuto generare simultaneamente la frattura della clavicola e il trauma facciale. L'esame dello scheletro conferma i reperti riportati da Ballabio nel 1973 con qualche particolare in più: zone di lievissima proliferazione ossea sulle tibie e sul bacino, ossificazione dei legamenti gialli e interspinosi, segni di entesite, "periostite" a livello delle vertebre e delle ossa delle mani e dei piedi. I dati non sono di facile interpretazione ma l'ipotesi di Ballabio insieme a quanto desumibile dall'iconografia e dalle notizie storiche potrebbe trovare conferma con un'unica eccezione: una possibile iperostosi idiopatica diffusa che non può essere esclusa e che forse potrebbe essere avvalorata dalla mancanza di segni conclamati di un aspetto a "canna di bambù" a livello vertebrale, dal non certo esordio giovanile dei sintomi e dalla ricca componente periferica di natura entesopatica.

Al di là di queste considerazioni, in fondo di non soverchia rilevanza per la ricostruzione di questa fondamentale figura di Padre della Chiesa, resta fondamentale l'attribuzione definitiva di questi resti al Padre Ambrogio che così Cristina Cattaneo illustra: "Lo scheletro riconosciuto come quello di sant' Ambrogio risulta appartenere a un individuo di sesso maschile di un'età compresa tra i 50 e i 64 anni. Appartiene all'etnia euroide e per quanto riguarda la statura, data la misurazione delle ossa lunghe e in particolare del femore, si può calcolare un'altezza di circa un metro e 68 centimetri". L'emozione derivante da queste parole si interseca bene con quanto l'attuale arcivescovo di Milano, Mario Delpini, antepone nella prefazione del libro degli atti del Convegno e che per l'universale valenza espressa utilizzo come conclusione di questa appassionante ricognizione che per l'Istituto di Storia della Reumatologia ho compiuto sul Santo patrono della mia città: "Il vescovo Ambrogio ha espresso in tutta la Sua vita la devozione verso le reliquie dei martiri e ha desiderato in morte essere sepolto tra difensori come Gervaso e Protaso. Questa devozione è continuata nei secoli e ancora è testimoniata nell'impresa compiuta con tanta passione e competenza per verificare lo stato di conservazione, indagare su quello che le reliquie raccontano a proposito della vita e della morte dei santi, riferire alla comunità che le custodisce e al popolo dei fedeli i risultati delle ricerche condotte.... I devoti che pregano vicino ai corpi dei Santi professano la loro fede e avvertono la grazia di una fraternità edificante. La fede nella vita eterna riconosce nel corpo una vocazione alla resurrezione e visitando i luoghi della sepoltura contrasta la tentazione di pensare che la vita umana sia destinata al nulla".

■ BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Paolino di Milano. Vita di Sant' Ambrogio. Edizione bilingue a cura di Marco Navoni; Edizioni San Paolo 2016.
- Paredi A. Sant' Ambrogio e la sua età. Jaca Book 2015.
- Ballabio CB. La malattia di Sant' Ambrogio e in Sant' Ambrogio a cura dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano. Arti Grafiche della S.p.A. Antonio Cordani, Milano 1973.
- Cattaneo C, Biehler Gomez L. Il profilo di sant' Ambrogio. In: Apparuit Thesaurus Ambrosius: le reliquie di sant' Ambrogio e dei martiri Gervaso e Protaso tra storia, scienza e fede. Silvana editoriale 2019.
- Cattaneo C, Porta D. Introduzione agli studi scientifici sui santi Ambrogio, Gervaso e Protaso. In: Apparuit Thesaurus Ambrosius: le reliquie di sant' Ambrogio e dei martiri Gervaso e Protaso tra storia, scienza e fede. Silvana editoriale 2019.
- Porta D. La ricostruzione facciale di sant' Ambrogio. In: Apparuit Thesaurus Ambrosius: le reliquie di sant' Ambrogio e dei martiri Gervaso e Protaso tra storia, scienza e fede. Silvana editoriale 2019.



L'artrite di San Leopoldo Mandic: una forma giovanile?

**L. Punzi^{1,2,3}, P. Marson^{1,3,4}, F. Gusella⁵, A. Perez-Negrete¹,
M. Chia³, V. Macchi⁶, A. Porzionato⁶, R. De Caro⁶**

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; ²Reumatologia - ULSS3 Serenissima, Venezia;

³Associazione HEMOVE Onlus, Venezia; ⁴Immunotrasfusionale,

Azienda Ospedale Università di Padova; ⁵Santuario San Leopoldo Mandic, Padova;

⁶Istituto di Anatomia Umana, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

San Leopoldo Mandic, noto anche come San Leopoldo di Padova (1886-1942), è sicuramente tra i santi più venerati a Padova e nello stesso Veneto, nonostante la sua canonizzazione sia piuttosto recente, ovvero risale al 16 ottobre 1983, durante il pontificato di Giovanni Paolo II (Figura 1 e 2).

Purtroppo gli elementi biografici ed iconografici (e in particolare di patologia) che lo riguardano non sono molti, probabilmente a causa della grande discrezione e riservatezza che contraddistinguevano sia lui stesso, che l'ordine religioso di cui faceva parte (Fratelli Minori Cappuccini), ed a cui si adeguarono anche i medici, fra i quali alcuni grandi clinici, che gli erano devoti e lo frequentavano con una certa assiduità. Tuttavia, dagli elementi disponibili è certo che avesse un'artrite, probabilmente reumatoide, come spesso menzionato nelle biografie ed in effetti ben riconoscibile sulla base della documentazione fotografica (Figura 1) (1-5). Soffriva inoltre di altre affezioni, tra cui frequenti gastralgie e congiuntivite catarrale, e morì per un cancro dell'esofago. Nelle sue biografie – e purtroppo non è un caso – si fa spesso riferimento alle sue sofferenze e alla grande dignità nel sopportarle, ma poco o nessun cenno a quelle causategli dall'artrite, a testimonianza di quanto fosse e siano ancora sottostimate la gravità di questa malattia e la pesante sintomatologia dolorosa che essa provoca.

Padre Lorenzo da Fara, in una biografia a lui dedicata così scrive: “...il suo corpo portava i segni del prezzo che l'uomo deve pagare alla povertà; le sue malattie più noiose erano le tipiche malattie dei poveri dall'infanzia denutrita: malformazioni ossee, ascessi, dolori allo stomaco, stati febbrili continui, congiuntivite catarrale purulenta” (4).

È probabile invece che alle sue sofferenze abbia dato un determinante apporto anche la grave forma di artrite, verosimilmente contratta in età giovanile, contribuendo alla gracilità, alle difficoltà fonatorie ed alla bassa statura, di soli 135 cm. Anche questa viene generalmente attribuita dai biografi all'indigenza in cui era vissuto durante l'infanzia. A tal proposito, sarebbe poco logico che la sua famiglia, una delle più importanti di Castelnovo e di nobili origini, pur essendosi impoverita, fosse ridotta in condizioni di miseria tali da indurre uno stato di denutrizione tanto grave, visto che, dalle foto disponibili, né i genitori né i fratelli apparivano in uno stato simile al suo. Inoltre, per dare la giusta sottolineatura alle sofferenze di San Leopoldo, si tenga conto che all'epoca l'unico farmaco disponibile per l'artrite era l'aspirina, sintetizzata da Felix Hoffman della Bayer nel 1899 (6). Infatti, solo dopo la sua morte, avvenuta nel

Indirizzo per la corrispondenza:

L. Punzi

istituto.storia.sir@reumatologia.it

1942, furono introdotti, in successione, nuovi farmaci per l'artrite, a cominciare dal cortisone, utilizzato per la prima volta nel 1948, per continuare con gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), il methotrexate, fino ai recentissimi farmaci biologici. Non è difficile immaginare che egli abbia assunto con regolarità aspirina, e che ciò possa esser stato una causa importante delle sue frequenti gastralgie.

San Leopoldo nasce il 12 maggio 1866 a Castelnuovo di Cattaro, una delle più suggestive e profonde insenature della Dalmazia, attualmente nota località turistica balneare del Montenegro. Viene battezzato con il nome di Diodato (*Bogdan* in lingua croata). Undicesimo di dodici figli, i genitori Pietro Antonio Stefano Mandich e Carolina Zarevich, molto religiosi, appartengono ad una delle famiglie nobili più note in Castelnuovo, un tempo agiata, come dimostra il palazzo in cui dimorano. Le biografie riportano come il piccolo Bogdan fosse gracile e malaticcio, ma egualmente molto capace sotto il profilo scolastico, ed assai religioso. Frequenta con profitto le scuole elementari nel convento dei Frati Minori di Castelnuovo, e a sedici anni chiede di entrare nel Seminario Serafico dei Frati Cappuccini Veneti di Udine, dove giunge nel novembre del 1882, accompagnato dal padre. Al suo comparire in Seminario, suscita in tutti un profondo senso di compassione, essendo *“piccolo di statura, di gracilissima costituzione, un po' goffo nel camminare”*. Mons. Sebastiano Cuccarollo, Arcivescovo di Otranto, narra che, appena entrato in Seminario nel 1883, *“egli appariva difettoso nella forma esteriore della persona”*. Nell'aprile del 1884 Bogdan si sposta presso il Convento dei Cappuccini di Bassano per compiere il noviziato, molto severo e duro, anche dal punto di vista fisico. Egli appariva *“esile e delicato, tutto infagottato nella ruvida tonaca, strascinante a stento”*



Figura 1
San Leopoldo Mandic.



Figura 2
San Leopoldo Mandic.

i piedi mal formati nei poveri sandali". Tra il 2 maggio 1884 ed il 4 maggio 1885 Bogdan completa il suo anno di noviziato e prende il nome di fra' Leopoldo da Castelnuovo. Dal 5 maggio 1885 al 30 ottobre 1888, egli risiede a Padova, per dedicarsi agli studi filosofici, quindi per quelli teologici si reca a Venezia dove, nell'autunno del 1888, si trasferisce al Convento del Redentore, sull'isola della Giudecca. Il 20 settembre 1890 viene ordinato sacerdote dal cardinale Domenico Agostini, nella Basilica della Madonna della Salute di Venezia. L'aspirazione ecumenica di fra' Leopoldo si va sempre più consolidando nel desiderio di avvicinare e quindi far incontrare la chiesa orientale ortodossa e i suoi "fratelli", ovvero il "suo popolo" della Dalmazia, con quella cattolica. Con questo fervore, egli spera di partire come missionario per l'Oriente balcanico. Tuttavia, *"la sua già cagionevole salute si è assai aggravata per gli sforzi compiuti durante gli studi"* e pertanto i suoi superiori rifiutano la sua proposta, e lo inviano in vari conventi francescani per recuperare le forze. In seguito, nel 1897, viene avviato a Zara nel Convento Franciscano dei Cappuccini, dove resta per tre anni come superiore della piccola comunità. Viene poi richiamato nel Veneto (1900-1905), a Bassano del Grappa e quindi a Capodistria. Nel 1908 è a Thiene e finalmente, nel 1912, a Padova, dov'è direttore dei chierici francescani. Poi una breve permanenza a Caserta, ed infine il ritorno a Padova, per rimanervi stabilmente.

Nella biografia di Giorgio Cavalleri si riporta: *"Poche persone sono state condizionate dai propri limiti psico-fisici come padre Leopoldo. Alto un metro e trentacinque ..., non bello, aveva gravi problemi di pronuncia che lo costringevano ad un eloquio inceppato e sincopato che non lo rendeva idoneo a predicare o leggere in pubblico. Il difetto era così vistoso che alcuni suoi confratelli, specie nei primi anni del convento, avevano insistito perché cercasse di correggersi e lui aveva più volte tentato, senza nessun risultato, di annullare questa croce. Di ciò, alcuni provavano grande pena nei suoi confronti, molti se ne meravigliavano, altri ne ridevano. Camminava stentatamente, per anni aveva sofferto di una fastidiosa congiuntivite purulenta agli occhi mentre l'artrite gli deformava i piedi e le dita delle mani e la stomatite gli aveva rovinato tutti i denti. Mangiava pochissimo ed era soggetto, con frequenza, ad accessi e stati febbrili"*.

Questo quadro è piuttosto eloquente circa lo stato di salute di fra' Leopoldo. Non sembra ci siano dubbi sulla diagnosi di artrite reumatoide, come peraltro osservabile dalle fotografie disponibili. Resta invece da dimostrare la tesi da noi proposta che soffrisse di una forma di artrite reumatoide già dall'infanzia, classificabile nell'ambito delle artriti idiopatiche giovanili (AIG).

Com'è noto, l'AIG è spesso associata a problemi di accrescimento. La prevalenza della bassa statura nell'AIG varia dal 10,4% nei bambini con malattia poliarticolare al 41% dei pazienti con la forma sistemica (7). Le cause possono essere varie ed includono, oltre all'infiammazione cronica, la malnutrizione e il ritardo dell'inizio puberale. Nei bambini con AIG l'accrescimento è inoltre influenzato dall'attività degli steroidi sessuali, degli ormoni tiroidei, del PTH e dei metaboliti della vitamina D. Tutti questi fattori possono esercitare un effetto sistemico sull'asse GH-IGF-1 e sull'asse GnRH-gonadotropine-gonadi, oppure un'influenza locale sull'omeostasi e sulla funzione della cartilagine di accrescimento, per cui viene attualmente anche proposta la terapia con GH ricombinante ad alte dosi (8). L'altro aspetto riguarda i difetti di fonazione riportati nella patografia di fra' Leopoldo. L'impegno laringeo può essere riscontrato sia nell'artrite reumatoide dell'adulto che nell'AIG (9). L'articolazione crico-aritenoidea (ACA) è un'articolazione diartrodiale e quin-

di provvista di membrana sinoviale, si trova nella parete posteriore della laringe, ed è importante per la respirazione e la fonazione. È stato osservato che l'AIG può causare un interessamento infiammatorio dell'ACA, con alterazioni di vario tipo, riscontrabili alla TAC, e che può provocare raucedine, stridore e perfino difficoltà di respirazione e disfagia cronica (9). In questo contesto è molto importante lo studio recentemente condotto dall'équipe dell'Istituto di Anatomia Umana dell'Università di Padova, nel quale sono state esaminate le spoglie di San Leopoldo ed eseguita una serie d'indagini radiologiche mediante TAC (5). In queste sono risultate molto evidenti le alterazioni articolari erosive soprattutto delle articolazioni metacarpo-falangee, l'impegno del rachide cervicale e dell'ACA. In collaborazione con questo Gruppo di Studio si stanno approfondendo ulteriormente questi aspetti. Poiché san Leopoldo venne anche ricoverato presso il nosocomio padovano pochi giorni prima del suo decesso causato da un tumore esofageo (ed anche per questo, nel 2020, è stato ufficialmente riconosciuto dalla Congregazione per il culto divino e la disciplina dei sacramenti patrono dei malati oncologici in Italia), si cercheranno ulteriori informazioni sul suo stato complessivo di salute, attraverso la cartella di ricovero, che si auspica sia ancora reperibile.

In conclusione l'approfondimento della storia clinica di San Leopoldo e la constatazione che fu colpito, fin dall'infanzia, da una grave malattia articolare che gli arrecò notevoli sofferenze, ma non gli impedì di offrire al prossimo, nello spirito di servizio, tutto il suo carisma, esalta ancor di più la sua santità.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Pietro da Valdiporto P. Padre Leopoldo da Castelnovo, Cappuccino. Un apostolo del confessionale. Padova: Ed Antoniana. 1944.
2. Cavalleri G. Padre Leopoldo. 2 ed. Milano: Ed Paoline. 2020.
3. Fregona A. Il fascino di un volto. Biografia storica-fotografica di San Leopoldo. 2 ed. Padova: Ed Deganello. 1994.
4. Da Fara L. Leopoldo Mandic. L'umanità e la santità. Padova: Ed San Leopoldo. 1988.
5. Macchi V, Picardi EEE, Porzionato A, Morra A, Tabarin L, Gusella F, et al. Friar Leopold Mandic (1866-1942): the computer tomography of the body of a saint. *Surg Radiol Anat.* 2018; 40: 967-975.
6. Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica. I. una premessa sulle terapie tradizionali e farmacologiche. *Reumatismo.* 2010; 62: 76-83.
7. Gaspari S, Marcovecchio ML, Breda L, Chiarelli F. Growth in juvenile idiopathic arthritis: the role of inflammation. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 104-110.
8. Cirillo F, Lazzeroni P, Sartori C, Street ME. Inflammatory diseases and growth: effects on the GH-IGF axis and on growth plate. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1878-1884.
9. Abdel-Aziz M, Azab NA, Bassyouni IM, Hamdy G. Laryngeal involvement in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 1251-1256.

L'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa di San Ciriaco

W. Grassi

*Clinica Reumatologica, Scuola di Specializzazione in Reumatologia,
Università Politecnica delle Marche, Ancona*

San Ciriaco martire, vescovo di Ancona (Figura 1), è il patrono della città di Ancona, capoluogo della regione Marche. Secondo la tradizione cattolica, San Ciriaco fu l'artefice del ritrovamento della croce di Gesù Cristo e subì il martirio nella città di Gerusalemme durante la persecuzione di Giuliano l'Apostata. Al santo è dedicata la Cattedrale di Ancona (secoli XI-XIII) che domina il porto della città. Le spoglie mortali di San Ciriaco sono custodite nella cripta della Cattedrale.

Figura 1

*San Ciriaco con
Santo Stefano.
Plutei del sec. VI-VII (?).
Museo Diocesano,
Ancona.*



Indirizzo per la corrispondenza:

W. Grassi
walter.grassi@univpm.it

Il martirio di San Ciriaco viene fatto risalire al 4 maggio 363 d.C. La morte fu causata dalle bastonature e dalla somministrazione di piombo fuso. Secondo le fonti ufficiali, il corpo di San Ciriaco venne sepolto nella stessa grotta sul monte Calvario nella quale Ciriaco aveva ritrovato la croce di Gesù Cristo. La traslazione del corpo del santo risale al 430 d.C. Le spoglie mortali del santo riposarono nella Cattedrale di Santo Stefano per circa 6 secoli e vennero trasferite attorno all'anno Mille nella attuale Cattedrale di San Ciriaco (allora chiesa di San Lorenzo) (1, 2).

■ RICOGNIZIONE CANONICA, STORICA, E SCIENTIFICA DEL CORPO DI SAN CIRIACO

La ricognizione delle spoglie di San Ciriaco venne disposta dall'arcivescovo di Ancona, Monsignor Carlo Maccari, in seguito al terremoto del 1972, che aveva comportato la chiusura della Cattedrale e la traslazione della reliquia del santo nella Parrocchia del Sacro Cuore.

La Commissione di esperti incaricata della ricognizione comprendeva anatomopatologi, internisti, radiologi, chimici. Lo studio anatomo-patologico dei resti del Santo è stato effettuato nel 1979 dal Prof. Gianmario Mariuzzi, ordinario di Anatomia Patologica e Direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Ancona.

In precedenza, una solenne ricognizione della salma era stata effettuata nel 1755 dal dott. Luigi Stampini, cerusico di Ancona, con una dettagliata descrizione delle condizioni del santo, del tutto corrispondente a quanto rilevato a distanza di oltre due secoli.

L'ispezione dei resti del Santo ed i risultati delle numerose indagini microscopiche, istofisiche, istologiche, istochimiche ed ultrastrutturali consentono di affermare che l'uomo, le cui spoglie mortali sono venerate da 15 secoli nella città di Ancona, fu sottoposto a protratte e pesanti torture culminanti con la introduzione forzata di piombo fuso nel cavo orale e nelle vie respiratorie. Lesioni erosive della mucosa tracheale sono state documentate all'esame istologico.

La spettrometria di assorbimento atomico ha rivelato che la concentrazione di piombo nella mucosa tracheale era 40 volte più elevata di quella rilevata a livello cutaneo e 320 volte superiore rispetto a quella reperibile nel sangue di soggetti normali.

Il soggetto, al momento della morte, aveva circa, 65 anni, era di corporatura robusta e presentava una frattura del collo del femore destro risalente a circa due mesi prima della morte.

Le cause del decesso potrebbero essere ricondotte ad un violento trauma cranico che ha determinato una frattura dell'orbita destra, del mascellare e della fossa cranica.

■ ESAME ESTERNO DEL CORPO DI SAN CIRIACO

L'esame esterno delle spoglie del santo e la documentazione radiologica hanno rivelato la presenza di una serie di elementi che potevano già indurre a valorizzare l'ipotesi che San Ciriaco fosse affetto da una classica forma di iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH). Infatti, a livello della regione dorsale (priva di rivestimento cutaneo) l'esame esterno dello scheletro ha rivelato la presenza di "ponti ossei che uniscono le prime sette vertebre dorsali e che saldano questo tratto di colonna in un'unica formazione rigida" (1).



Figura 2

Particolare della radiografia del rachide dorsale delle spoglie di San Ciriaco. Colata ossea nastriforme lungo il margine destro dei corpi vertebrali che interessa più di 4 vertebre contigue. L'altezza dei corpi vertebrali è conservata.

■ STUDIO RADIOLOGICO DELLO SCHELETRO

L'esame radiografico del rachide ha confermato la presenza di un esteso processo di ossificazione "ondulata", che si estende per un esteso tratto della colonna dorsale lungo il margine destro della stessa (Figura 2). I voluminosi osteofiti presentano aspetti "a ponte romano" ed "a becco di uccello" e danno luogo alla caratteristica accentuazione della concavità dei margini dei corpi vertebrali interessati (vertebre "a rocchetto"). Lo spazio discale non risulta alterato nell'intero tratto della colonna dorsale che presenta l'esteso processo di ossificazione. Nel referto radiologico si afferma che "la scoliosi secondaria alla scapola alta ha favorito lo sviluppo di osteofiti sulla marginale convessa dei corpi vertebrali". Questa interpretazione non appare concretamente sostenibile dal momento che un pattern di ossificazione come quello ben evidente nella Figura 2 non può ritenersi caratteristico di qualsiasi forma di scoliosi mentre risulta del tutto sovrapponibile alle tipiche manifestazioni radiologiche della DISH. Espressioni di entesopatia ossificante si sono osservate a livello della cresta iliaca e della branca ischio-pubica.

Oltre alle caratteristiche espressioni radiologiche della DISH, l'esame radiografico della regione toracica ha rivelato la presenza di una scoliosi e di un quadro di "scapola alta" di Sprengel. Questa affezione descritta, da Sprengel nel 1891, è una malformazione congenita a carattere familiare. La scapola interessata è più alta di 3-4 cm rispetto alla controlaterale.

Esiti di fratture costali perfettamente consolidate sono state rilevate a livello della V, VI e VII costa nella linea ascellare posteriore e della V costa nella linea ascellare anteriore. Le caratteristiche radiologiche consentono di affermare che tali fratture risalgono a molto tempo prima della morte.

■ L'IPEROSTOSI SCHELETRICA IDIOPATICA DIFFUSA (DISH)

La DISH è stata a lungo inquadrata nell'ambito dell'artrosi ma se ne differenzia sotto il profilo eziopatogenetico e clinico. L'elemento caratterizzante è rappresentato dalla progressiva ossificazione delle inserzioni tendinee e legamentose (entesopatia ossificante), ad impronta generalmente oligosintomatica, con frequente dissociazione clinico-radiologica. Il processo di ossificazione predilige il rachide dorsale e il versante antero-laterale destro. Questa netta predilezione per il lato destro ha fatto prospettare una sorta di utile azione della pulsatilità dell'aorta nel prevenire l'instaurarsi della ossificazione legamentosa a sinistra. Nei pazienti con situs viscerum inversus le ossificazioni sono distribuite sul versante sinistro della colonna.

La malattia è più frequente in soggetti con sindrome metabolica (diabete, obesità, gotta, dislipidemie). Si ritiene che questa malattia costituisca l'espressione di una diatesi ossificante che determina una eccessiva neoformazione ossea in sedi sottoposte a una qualche forma di stress normale o anomalo. Fra

i numerosi sinonimi tuttora largamente impiegati (Tabella I) il più diffuso è l'acronimo inglese "DISH" (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis) (3, 4).

Anche se la DISH nelle sue espressioni più caratteristiche si osserva prevalentemente nei soggetti anziani con predilezione per il sesso maschile si può documentare in soggetti più giovani. La malattia, spesso asintomatica, è di riscontro radiologico occasionale in non pochi casi. Le manifestazioni cliniche sono ovviamente in rapporto con il grado di interessamento dei distretti colpiti. A livello del rachide, specie in presenza di una estesa ossificazione legamentosa, che coinvolga più corpi vertebrali, i pazienti possono riferire ipomobilità e dolorabilità di grado vario alla flessione-estensione. L'impegno del rachide non determina, di regola, una marcata limitazione funzionale, anche quando l'iperostosi è di rilevante entità.

Il dolore non raggiunge livelli tali da richiedere una terapia antalgica aggressiva e/o protratta. La coesistenza di un quadro radiologico compatibile con la diagnosi di DISH e di rachialgie intense e/o protratte deve indurre a ricercare altre possibili cause della sintomatologia dolorosa. Uno degli errori più frequenti nella diagnosi del dolore dorsale e lombare è proprio quello di attribuirne la causa alla conclamata evidenza di una DISH.

Spesso la DISH sconfinava dal rachide e può manifestarsi con entesopatie ricorrenti (caviglia, gomito). È stata segnalata anche una associazione con quadri di osteoartrosi delle interfalangee prossimali e distali. A livello dell'articolazione coxo-femorale la formazione di voluminosi osteofiti sul bordo acetabolare può determinare un restringimento della rima, con conseguente limitazione funzionale fino a quadri di vero proprio impingement.

La negatività degli indici di flogosi è abituale, mentre frequente è l'associazione con una ridotta tolleranza al glucosio e/o, in alcuni casi, con un alterato assetto lipidico.

La diagnosi è essenzialmente radiologica. Negli stadi più avanzati, specie a livello del rachide dorsale, si apprezza il caratteristico aspetto "a colata lavicca", che coinvolge più di quattro vertebre contigue. L'altezza del disco intervertebrale è conservata e non sono evidenti alterazioni quali sclerosi marginale dei corpi vertebrali, anchilosi delle articolazioni epifisarie, fenomeno del vacuum e espressioni di sacroileite. Sui radiogrammi in laterale, la colata ossea nastriforme determina un apparente aumento del diametro antero-posteriore dei corpi vertebrali. Tra il margine anteriore del corpo vertebrale e quello po-

Tabella I - Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa: sinonimi.

- DISH (acronimo di Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)
- Iperostosi anchilosante senile della colonna
- Malattia di forestier
- Malattia di forestier e rotés-quèrol
- Malattia di forestier-rotés-quèrol-ott
- Polientesopatia dismetabolica iperostosante
- Iperostosi anchilosante senile di forestier
- Iperostosi vertebrale anchilosante
- Spondilopatia iperostolica dismetabolica
- Spondilite ossificante legamentosa
- Spondilosi iperostolica
- Spondilosi deformante
- Osteofitosi vertebrale
- Ossificazione generalizzata senile dei legamenti vertebrali.

steriore della colata ossea si può apprezzare uno spazio trasparente (segno del “doppio contorno” o “della vertebra nel cassetto”).

I voluminosi osteofiti “a ponte romano” (pseudo-osteofiti) sono una tipica espressione radiologica della DISH.

Gli pseudo-osteofiti e l'ossificazione del legamento longitudinale anteriore conferiscono un aspetto ondulato al profilo della colonna nelle diverse proiezioni. Sono descritti pseudo-osteofiti “a fiamma di candela”, “a becco di pappagallo”, “a ponte romano”, ecc.

A livello degli altri distretti l'iperostosi assume aspetti assai vari: da tenui “sbavature” di aspetto cotonoso (branche ischio-pubiche), ad aspetti “a monti e vallate”, a voluminosi speroni ossei (polo superiore della rotula, calcagno, olecrano) (5).

Quando l'iconografia radiologica non è già di per sé perentoria e dirimente, la diagnosi differenziale va posta nei confronti di una serie di affezioni, nelle quali domina l'impronta iperostotante, specie a livello del rachide (artrosi, acromegalia, ipoparatiroidismo, ocronosi).

L'artrosi spesso coesiste con la DISH. Dagli osteofiti dell'artrosi gli pseudo-osteofiti della DISH si diversificano per le maggiori dimensioni e la più variabile distribuzione.

La distinzione della DISH nei confronti delle spondiloartriti sieronegative (spondilite anchilosante, enteroartrite, sindrome di Reiter, artrite psoriasica) è generalmente agevole sulla base dei rilievi clinici e radiologici. In alcuni casi, tuttavia, gli pseudo-osteofiti vengono scambiati per sindesmofiti ed inducono alla indebita diagnosi di spondiloartrite sieronegativa. È stata descritta la coesistenza di DISH e spondilite anchilosante nello stesso soggetto. L'impegno delle articolazioni sacro-iliache costituisce un elemento di distinzione tra le due condizioni.

L'iperostosi scheletrica ha un decorso generalmente benigno. Tra le rare complicanze figura la compressione midollare (specie in pazienti con stenosi congenita del canale cervicale o lombare) ad opera degli pseudo-osteofiti. Voluminosi pseudo-osteofiti del margine anteriore dei corpi delle vertebre cervicali, eccezionalmente, possono causare disfagia (da compressione esofagea).

■ CONCLUSIONI

Fra le malattie dell'apparato locomotore, la DISH è quella di più agevole riscontro in corso di studi di paleopatologia e non pochi sono i contributi al riguardo su scheletri di epoche diverse e di diverse specie animali (dinosauri, balene, gorilla, ecc.) (6-8).

La documentazione radiologica relativa alla ricognizione canonica, storica e scientifica delle spoglie di San Ciriaco, patrono di Ancona, consente di affermare con sufficiente margine di certezza che il santo era affetto da una classica forma di DISH.

La diagnosi di DISH è stata posta sulla base dei seguenti elementi:

- criterio anagrafico (età stimata: 65 anni);
- presenza dei caratteristici osteofiti “a ponte” sul margine destro di oltre quattro vertebre toraciche contigue;
- assenza di espressioni radiologiche indicative di discopatia a livello del tratto di colonna interessato dalla “colata ossea”;
- segni di entesopatia ossificante in corrispondenza della cresta iliaca e della branca ischio-pubica;
- assenza di espressioni radiologiche indicative di una spondilite anchilosante.

Un'ampia gamma di malattie dell'apparato locomotore e della colonna vertebrale risulta ben documentata fra i santi cristiani. Meritano di essere ricordate, in particolare, la spondilite anchilosante di Sant' Ambrogio, patrono di Milano, e la spondilite tubercolare di Sant' Alfonso de Liguori (9). San Ciriaco non è il più antico "paziente" affetto da DISH, ma è sicuramente il più illustre.

Fra le più consolidate tradizioni della cultura cattolica vi è quella in base alla quale i fedeli affetti da alcune malattie invocano la protezione dei santi affetti dalla medesima affezione. Le malattie dell'apparato locomotore hanno una lunga lista di santi protettori. Per alcune di queste malattie vi è addirittura l'imbarazzo della scelta del santo al quale affidarsi. La gotta, ad esempio, ha ben cinque santi protettori: Sant' Andrea, Sant' Armagilo, San Gibuino, San Gregorio Magno e Sant' Urbano di Lagres. Il record di santi protettori "specialisti" spetta, tuttavia, alle malattie della colonna vertebrale che ne hanno ben sette: San Lorenzo, San Dodone di Haske, San Livino, San Mauro, Sant' Andrea apostolo, San Biagio di Sebaste e Sant' Alfonso Maria de Liguori. Sulla base di queste premesse appare quindi del tutto naturale considerare San Ciriaco il protettore dei pazienti affetti da DISH.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Mariuzzi G, Pirani V, Lausdei C. San Ciriaco. Un vol. di pagg. 150. Cassa di Risparmio di Ancona Ed., Ancona. 1986.
2. Mariuzzi L, Grassi W, Rucco V, Mariuzzi GM, Cervini C. The spine of San Ciriaco: paleopathological findings. *Reumatismo*. 1998; 50(S2): 37-42.
3. Forestier J, Rotés-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950; 9: 321-330.
4. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extra spinal manifestations. *Radiology*. 1975; 115: 513-524.
5. Cervini C, Grassi W. *Reumatologia: dall'immagine alla diagnosi*. Un vol. di pagg. 542. UTET, Torino, 1991.
6. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Arthritis in Saxon and mediaeval skeletons. *Br Med J*. 1981; 283: 1668-1671.
7. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Paleopathology of spinal osteophytosis, vertebral ankylosis, ankylosing spondylitis and vertebral hyperostosis. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44: 113-120.
8. Rothschild BM. Paleopathology of ankylosing spondylitis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: 595 (abstract).
9. Mc Laughlin GE, Goglia G, McCarty D. Alphonsus of Liguori. A patron of Handicapped. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 807-810.



I Santi della Podagra

P. Marson, A. Cozza, A. Pérez Negrete

Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

La gotta è da sempre al centro dell'interesse storico, e non soltanto dei reumatologi oppure degli storici della medicina. Vi sono infatti parecchi motivi per definire davvero “storica” la gotta: è quasi certamente la malattia che da più lungo tempo è conosciuta in termini che, alla luce delle conoscenze attuali, si possono definire corretti; ancora, essa è da sempre la malattia reumatica più nota e, fino a tempi relativamente recenti, è stata una sorta di pietra di paragone per tutte le altre; infine, una miriade di personaggi storici (re, imperatori, politici, papi, scienziati, scrittori, artisti, filosofi) ha sofferto di gotta (1), al punto da porre l'interrogativo se l'iperuricemia, alla base della malattia, possa essere associata ad una statura intellettuale privilegiata, ovvero sia indicativa di una particolare intelligenza (2).

Pure la terapia farmacologica della gotta ha radici molto antiche (basti pensare alla colchicina, estratto del *Colchicum autumnale*, diffusamente impiegato già ai tempi della Medicina Bizantina (3)), ma nel passato anche altri approcci terapeutici erano la norma.

Per molti secoli, infatti, affidare la propria vita alla sfera del sacro, attraverso la preghiera e gli atti di devozione, ha rappresentato, in molti casi, l'unico rimedio contro le malattie. La diffusa indigenza, le risorse della medicina assai spesso irraggiungibili, e soprattutto una fede genuina, senza tanti dubbi, avevano costituito la base ideale perché si rimettessero alle cure dell'aldilà non solo i malanni dell'anima, ma anche quelli del corpo. Questo vale anche per la gotta, malattia difficilmente curabile, se è vero che già nei primi anni della Cristianità guarire di gotta (o anzi, di podagra, ovvero la malattia acuta localizzata al piede, causa di tanto dolore da assomigliare al quello di una tagliola, da cui l'etimologia del termine “*podagra*”) rappresentava un vero e proprio miracolo. Di questo ci racconta Agostino di Ippona (354-430) nel XXII libro del *De Civitate Dei* (4): “*Sempre a Calama, per intercessione del martire Stefano, furono guariti dalla podagra due cittadini e uno straniero: i cittadini completamente; lo straniero udì in visione cosa doveva usare quando soffriva e, appena fatto ciò, il dolore scomparve immediatamente.*”

La tradizione popolare ha poi creato le figure dei santi cosiddetti “intercessori”, da invocare per ogni condizione di necessità, corrispondenti a malattie (persino il COVID-19 (5)!) ma anche a calamità naturali, ciascuno con la sua particolare specializzazione. Anche la gotta ha avuto i suoi protettori celesti, molti dei quali completamente sconosciuti (almeno per chi non sia un esperto di agiografia!): Sant'Urbano di Langres (327-390), San Placido (515-541), Sant'Armagilo (VI secolo), San Gebuino (XI secolo), San Giacomo della Marca (1393-1476), e altri, altri ancora.

La nostra attenzione qui va a due santi, decisamente poco noti, per i quali

è documentato un patrocinio speciale nei confronti della podagra, secondo quanto ci è stato trasmesso da due testi apologetici del XVII e XVIII secolo.

Il primo di questi è San Stapino (VII-VIII secolo), vescovo di Carcassonne, la cui “specializzazione” in tema di podagra ci è narrata da Antonino Magrì, abate del monastero basiliano di Frazzanò, località dove era nato nel 1668, situata nel territorio dei Nebrodi, in Sicilia. Questi diede alle stampe, nel 1695 a Palermo, l’opera “*La ricetta del cielo per la podagra nel patrocinio di San Stapino vescovo e romito*” (6) (Figura 1). In questo testo la malattia venne descritta con una ricchezza di espressioni e d’immagini assolutamente barocche, una sorta di parossistica litania del dolore gottoso: “... *eculeo intollerabile de’ nervi, mastino arrabbiato dell’umore, molestissimo verme delle giunture, vischio carcerario degli escrementi, gruppo indissolubile di guai, catena lavorata dall’ozio nella fucina dei cibi per le mani, ginocchia e piedi, tiranna dissipatrice del riposo, congiurata nemica di camauri, mitre, e corone, toghe, bastoni e penne...*”. E ancora: “*il patrimonio de’ spasimi, la galera de’ letti, l’infermità privilegiata de i farmachi...*”. Che fare allora per contrastare questo terribile tormento? Ecco la risposta: “*A questo accanito trifauce delle membra si porge l’oppio di un profondo letargo. Eccone la ricetta del Cielo: l’orazione di Santo Stapino...*”.

La seconda fonte storica riguarda San Trofimo di Arles (III secolo), e ci viene trasmessa da un gesuita, Antonio Maria Bonucci (1651-1728), che nel 1711 pubblicò una monografia dedicata al Santo provenzale, definendolo appunto “*Avvocato de’ Podagrosi*” (7) (Figura 2). La passione dell’autore per l’agiografia, e in particolare per quella “anti-gottosa”, è testimoniata dal fatto che un’altra sua opera, scritta nello stesso anno, è dedicata a San Giuliano (8), martire in Alessandria d’Egitto nel III secolo, il quale in un testo sulle vite dei

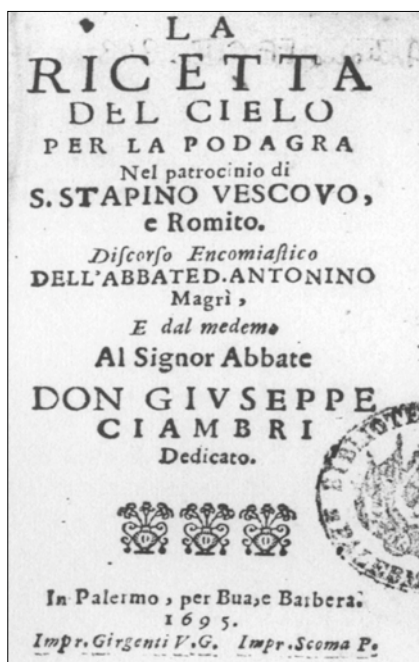


Figura 1
Frontespizio dell'opera di Antonino Magrì "La ricetta del cielo per la podagra nel patrocinio di San Stapino vescovo, e romito" (Palermo, 1695).



Figura 2
Frontespizio dell'opera di Anton Maria Bonucci "Istoria di San Trofimo, Arcivescovo di Arles, Primate in Francia, ed Avvocato de' Podagrosi" (Roma, 1711).

santi del Martirologio Romano (9), viene qualificato come “*il podagroso*”, in quanto era “*tanto afflitto dalla podagra che non poteva in verun modo muovere i passi, né stare in piedi*”.

Tornando a San Trofimo, del cui ruolo nella storia della Reumatologia ci siamo già occupati un paio di decenni fa (10), la sua storicità è stata a lungo messa in discussione, anche se il suo nome compare nella seconda lettera di San Paolo a Timoteo, laddove si annota: “*Trophimum reliqui infirmum Mileti*”, ossia “*ho lasciato Trofimo ammalato a Mileto*” (che si trattasse di podagra?), in una località denominata appunto Mileto, nell’isola di Creta. Successivamente Trofimo fu inviato ad Arles come evangelizzatore della Francia meridionale: qui morì e, a testimonianza della devozione nei suoi confronti, venne edificata, nei secoli XI e XII una chiesa, oggi cattedrale di Arles, uno dei più straordinari esempi di architettura romanico-provenzale.

Il culto di San Trofimo come patrono dei malati di gotta ebbe la sua consacrazione nella Roma del periodo tardo-barocco, per opera della Congregazione delle Cinque Piaghe di N.S. Gesù Cristo, che aveva sede in un oratorio di via Giulia, una delle strade “storiche” della capitale, dal quale poi derivò la chiesa di San Filippo Neri (San Filippino). Primo superiore della Congregazione fu Rutilio Brandi, guantaio e profumiere in Roma, oltre che formidabile gottoso!

La traslazione di una santa reliquia (“*residuum Sacrae Maxillae cum dente*”) di San Trofimo da Arles a Roma, nel 1705, fu lo spunto per l’opera agiografica di Bonucci, nella quale venne descritta con grande enfasi la solenne processione, arricchita di canti ed antifone, avvenuta il 29 dicembre (giorno in cui si celebra la memoria del Santo nel Martirologio Romano) dello stesso anno, per le vie adiacenti alla chiesa di San Filippino.

Non manca poi il racconto di una guarigione miracolosa: il gentiluomo francese Stefano Gruau, guardarobiere del Principe Alessandro Sobieski di Polonia (1677-1714), pativa “*da undici in dodici anni addietro il male della podagra sì ne’ piedi come nelle ginocchia, e nelle mani...*”. La progressiva disabilità, che lo portò ad usare delle stampelle per reggersi e deambulare, progressivamente peggiorò ed un giorno il gentiluomo cadde a terra d’improvviso, rimanendo mezzo tramortito. “*Così steso*” egli racconta “*e malconcio nel suolo, tosto che rinvenni opportunamente mi ricordai del glorioso San Trofimo, specialissimo Avvocato de’ Podagrosi; ed invocandone con viva fiducia il patrocinio, posso nel vero affermare, che in quell’istesso momento mi trovai di tal fatta invigorito, che potei dapperme, senza l’aiuto di veruno, alzarmi di terra, e tornarmi à coricare sul letto con grandissima facilità; e indi à due giorni uscitone, camminai con qualche fiacchezza di corpo sì, ma libera, e speditamente, senz’ appoggiarmi ad alcuno. Sicché partitasi affatto la podagra, e ben ristorato nelle forze di prima, camino adesso perfettamente. E posso dire, che da sedici mesi in qua per grazia singolare del Santo non mi assalisce più quel malore, e se qualche volta mi minaccia, subito ne sparisce.*”

Tutta la documentazione relativa alla Congregazione delle Cinque Piaghe di N.S. Gesù Cristo è conservata in un faldone dell’ Archivio Storico del Vicariato di Roma, da noi consultato qualche decennio fa. In questo è stato ritrovato, assieme a numerosi documenti fra i quali i registri contabili della Congregazione, anche un manoscritto, non datato ma presumibilmente risalente ai primi anni dell’ Ottocento, dal titolo “*Divoto triduo in ossequio di San Trofimo che si pratica nella Chiesa di San Filippo Neri in via Giulia per procacciarsi la di lui protezione*”, opera del sacerdote Antonio Mazzini. In questo, a testimonianza di un culto che si trasmise almeno cent’anni dopo la pubblicazione dell’opera di Bonucci, fra l’altro, si legge: “*Chiediamo dunque al nostro Santo*

Vescovo con viva fede di liberare il nostro misero corpo dei suddetti dolori di podagra e chiragra. Se siamo soggetti a questi mali, e se liberi ne siamo, ce li tenga lontani, pregandolo ancora sopra tutto di ottenerci dal Signore di crescere ogni dì più nel suo santo amore, e per amor suo soffrire con pazienza e rassegnazione gli acerbi dolori di podagra e chiragra, se a lui piaccia con essi di tormentarci, per ricevere poi con esso lui l'eterno premio".

L'uomo d'oggi, nelle ambiziose certezze del suo pensiero razionale, può anche sorridere di fronte a queste affermazioni, apparentemente semplici e ingenuie. Esse comunque meritano un'attenzione particolare, perché ci offrono una testimonianza unica di come, in ogni tempo, chi soffre nel corpo cerchi ogni possibilità di riacquistare lo stato di benessere, secondo la sua cultura, le sue attitudini, la sua sensibilità. In secondo luogo, è una storia che in un certo modo si rinnova: non sorprende, infatti, che uno studio americano abbia messo in evidenza che le pratiche di preghiera quotidiana possono essere associate, nel malato reumatico, a maggior vigore e miglior tono dell'umore (11), così come è anche stato detto che lo stato di benessere spirituale dovrebbe essere incluso nelle valutazioni della qualità della vita dei pazienti con artrite reumatoide (12). E ancora, non stupisce che il ricorso all'intercessione di Dio e dei Santi per dare sollievo alle condizioni di malattia sia stato oggetto di una revisione critica pubblicata sulla più prestigiosa rassegna analitica delle evidenze clinico-terapeutiche del nostro tempo (13), e non manchino rassegne sistematiche sull'influenza della religiosità sulla salute fisica e sullo stato di benessere in molte condizioni patologiche (14).

■ BIBLIOGRAFIA

1. Pasero G, Marson P. I reumatismi microcristallini - La gotta. In: Pasero G, Marson P. Piccola Storia delle Malattie Reumatiche, Pisa: Edizioni Clinical Experimental Rheumatology. 2006: 135-145.
2. Pasero G, Marson P. I geni della gotta. *Reumatismo*. 2005; 57: 137-141.
3. Ursin F, Steger F. From poison to drug: new recipes discovered containing colchicine as a remedy for podagra in Rome and Byzantium. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37: 540-545.
4. https://www.augustinus.it/italiano/cdd/cdd_22.htm
5. Perciaccante A, Coralli A, Charlier P. Which Saint to pray for fighting against a Covid infection? A short survey. *Ethics Med Public Health*. 2021; 18: 100674.
6. Magri A. La ricetta del cielo per la podagra nel patrocinio di S. Stapino vescovo, e romito. Palermo: per Bua e Barbera. 1695.
7. Bonucci AM. Istoria di S. Trofimo Arcivescovo di Arles, Primate in Francia, ed Avvocato de' Podagrosi. Roma: nella Stamparia di Giorgio Placco Intagliatore. 1711.
8. Bonucci AM. Istoria del glorioso martire S. Giuliano Alessandrino, Avvocato de' Podagrosi. Roma: nella Stamparia di Giorgio Placco Intagliatore. 1711.
9. AA.VV. I Fasti della Chiesa nelle vite de' Santi, in ciascun giorno dell'anno. Opera compilata da una Pia Società di Ecclesiastici e Secolari, Vol. II. Milano: dalla Tipografia di Angelo Bonfanti. 1824.
10. Marson P. Asna Trofimo di Arles, "Avvocato de' Podagrosi". *Reumatismo*. 2001; 53: 75-83.
11. McCauley S, Tarpley MJ, Haaz S, Bartlett SJ. Daily spiritual experience of older adults with and without arthritis and the relationship to health outcomes. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2008; 59: 122-128.
12. Lin WC, Gau ML, Lin HC, Lin HR. Spiritual well-being in patients with rheumatoid arthritis. *J Nurs Res*. 2011; 19: 1-12.
13. Roberts L, Ahmed I, Hall S, Davison A. Intercessory prayer for the alleviation of ill health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD000368.
14. Piasseschi de Bernardin Gonçalves, Lucchetti G, Menezes PR, Vallada H. Complementary religious and spiritual interventions in physical health and quality of life: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *PLoS One*. 2017; 12: e0186539.



Antica Pompei e reumatologia

F. Caso^{1,2}, L. Costa¹, C. Caso³, M. Tasso¹, R. Scarpa¹,
L. Punzi², A. Del Puente¹

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia Clinica,

Università degli Studi di Napoli Federico II, Scuola di Medicina e Chirurgia, Napoli;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia - Società Italiana di Reumatologia (SIR);

³Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, FIMMG, Salerno

■ INTRODUZIONE

Pompei, città italiana situata in regione Campania, Italia, fu sepolta nel 79 d.C. da cenere e detriti incandescenti emessi da una violenta eruzione del Vesuvio, un vulcano situato a circa 10 chilometri da Napoli (Figura 1) (1).

L'eruzione ebbe effetti devastanti, determinando la morte di un numero di abitanti stimato tra 1.000 e 4.000. La città fu poi riscoperta nel 1748 e, da allora ad oggi, gli scavi archeologici e la rimozione dei depositi piroclastici hanno portato al ritrovamento di numerosi scheletri umani in vari luoghi dell'antica città romana (1).

Gli strati di depositi piroclastici hanno permesso l'ottimo stato di conservazione di innumerevoli oggetti, materiali, pitture murali, sculture, strade, edifici, e di scheletri di molte delle vittime dell'eruzione del Vesuvio. Oggi, questo scenario preservato nel tempo offre un'opportunità unica per comprendere gli aspetti legati allo stato di salute e alle malattie degli abitanti di quel luogo in Età Romana (2-8).

È stato stimato che gli scheletri rinvenuti rappresentino solo una piccola parte rispetto al numero degli abitanti dell'antica Pompei (2-8). Sebbene il loro stato di conservazione sia in gran parte frammentario, Pompei rappresenta ancor'oggi uno dei più importanti siti di resti scheletrici di epoca romana (2-8). Questi hanno permesso di stabilire che nell'antica Pompei, verosimilmente il rapporto maschi: femmine fosse 1:1, che altezze e pesi ricavati attraverso ricostruzioni, fossero sovrapponibili a quelli dei residenti di altre città dell'Impero Romano e dell'antica Grecia, e che la mortalità fosse principalmente ricorrelabile a malattie infettive. Inoltre, diversi studi hanno rilevato e descritto la presenza di numerose alterazioni a livello delle strutture ossee esaminate (2-8).

■ ARTRITE ED OSTEOARTROSI NELL'ANTICA POMPEI

Gli studi condotti hanno evidenziato che i resti scheletrici rinvenuti negli scavi di Pompei indicano un'elevata frequenza di processi infiammatori a carico dei tessuti superficiali ossei (periostio), in gran parte riconducibili a traumi (periostite isolata), o a lesioni più estese e infezioni sistemiche di origine ematica (periostite generalizzata) (9, 10). Queste alterazioni di natura reattiva erano prevalentemente localizzate a carico del tessuto periostale tibiale e craniale (ossa parietali e frontali). Poiché questi siti ossei rappresentano aree in diretta contiguità con la cute, molti casi di periostite potrebbero rappresentare,

Indirizzo per la corrispondenza:

F. Caso
francescocaso1@yahoo.it

quindi, il risultato di eventi traumatici esterni, o infettivi (tubercolosi, sifilide e lebbra) (9, 10).

Frequenti anche, tra i cittadini dell'antica Pompei, processi osteoartrosici con alterazioni osteoproliferative a carico delle superfici articolari sinoviali e dei margini dei corpi vertebrali (osteofiti) (9, 10). Tuttavia, a causa della frammentarietà degli scheletri rinvenuti, risulta difficile determinare nello specifico quali alterazioni osteofitosiche possano rappresentare il risultato di traumi, di artropatie infiammatorie o degenerative (11, 12).

Esaminando alcuni resti scheletrici ben preservati nel tempo, Lazer E. ha descritto tre casi di fusione di tre vertebre contigue, identificando così la presenza di aspetti tipici della iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH) (nota anche come malattia di Forestier) (13).

I resti scheletrici ritrovati nell'antica Pompei sembrano anche suggerire



Figura 1

Vista di Pompei e del Vesuvio dal Passo di Chiunzi, uno degli accessi alla Costiera Amalfitana (Immagine per gentile concessione del Dr. Raffaele Grimaldi).

che l'artrite reumatoide (AR) sia una condizione che esiste da tempo (14). In particolare, nel 1890, sono stati descritti danni indicativi di AR su ossa di antichi Pompeiani (15, 16).

Altri reperti evidenziano frequenti processi infiammatori e/o degenerativi a carico di strutture ossee ed articolari, rappresentate da ginocchio (femore distale), gomito (omero), tibia prossimale, testa del femore, ulna, anca, ossa metatarsali, articolazione temporomandibolare, e fossa glenoidea (9, 10). Più rare sono le lesioni artritiche riscontrate anche a livello di altre strutture, quali l'atlante, il processo odontoideo, le articolazioni apofisarie, il radio, le falangi delle mani, l'articolazione sacro-iliaca, la rotula, ed il calcagno (9, 10).

Una miscela di piante, elementi animali e *Papaver somniferum*, contenente oppio, è stata descritta come una strategia terapeutica per la cura della sintomatologia dolorosa delle condizioni infiammatorie reumatiche (17, 18).

■ MALATTIA DI PAGET E OSTEOPOROSI NELL'ANTICA POMPEI

Casi di malattia di Paget sono stati descritti anche in alcuni resti appartenenti a Pompeiani con età di circa 40 anni. Questi si presentano come rigenera-

zione e rimodellamento osseo anomalo con conseguente formazione di tessuto irregolare che modifica il tipico profilo scheletrico (9, 10, 19).

Nel 2001, uno studio dell'Unità di Reumatologia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II ha valutato la densità minerale ossea (BMD) di femori prossimali (6 a sinistra, 7 a destra) rinvenuti durante gli scavi della "Casa di Polibio", e ha confrontato i risultati con i dati ottenuti dalla BMD di controlli contemporanei al periodo dello studio, della stessa età e dello stesso sesso (20).

Per tutti i femori disponibili, la densitometria ossea è stata eseguita utilizzando metodica DEXA (Dual Energy X-rays Absorptiometry) con il supporto di un contenitore capace di simulare la densità dei tessuti molli. Per ogni femore, sono stati calcolati BMD e z-score (20). I risultati dello studio hanno evidenziato, tra i maschi, valori di BMD significativamente più alti rispetto a quelli dei controlli contemporanei (z-score medio =0,92/3,65 DS). Le donne presentavano una BMD paragonabile ai controlli (z-score medio =1,25/1,44 DS), ma con una diminuzione, probabilmente correlata alla menopausa, avvenuta in età più precoce. La microanalisi a raggi X dei frammenti ossei ha escluso anche la contaminazione da minerali come ferro, rame, nichel, cromo, sulla superficie ossea e all'interno della struttura ossea (20).

■ CONCLUSIONI

La ricostruzione delle alterazioni e modifiche tissutali su resti ossei rappresenta una tappa fondamentale per stabilire l'origine e le caratteristiche di patologie e aspetti della vita di antiche popolazioni. Nello specifico, i reperti dell'antica Pompei hanno fornito informazioni su struttura e dinamiche demografiche, regime alimentare, igiene, attività specifiche, ed alcune patologie di cui gli antichi Pompeiani soffrivano, e tra queste numerose malattie reumatiche (21-26). Una delle caratteristiche di queste patologie, infatti, è rappresentato dalle alterazioni conseguenti a processi infiammatori-degenerativi articolari che lasciano traccia anche a livello osseo. Pertanto, lo studio dei tessuti ossei pompeiani ha rappresentato un momento molto utile per una migliore comprensione dell'origine delle patologie reumatiche e delle loro caratteristiche negli individui dell'epoca.

Alla luce dei continui rinvenimenti emergenti dagli scavi, al fine di comprendere più in dettaglio le caratteristiche delle malattie reumatiche dell'epoca, appare sempre più necessario indagare anche su nuovi reperti affiorati. Questo aspetto può rappresentare un'importante opportunità di studio interdisciplinare per una descrizione dettagliata dei quadri reumatici degli antichi Pompeiani, e che potrebbe prevedere il coinvolgimento di medici reumatologi, oltre che l'utilizzo dei più nuovi e avanzati strumenti di laboratorio, morfologici e radiologici oggi disponibili.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Cartwright M. Pompeii. World History Encyclopedia. World History Encyclopedia. 21 Mar 2018. Web. 21 Aug 2021.
2. Sigurdsson H, Carey S, Cornell W, Pescatore T. The eruption of Vesuvius in A.D. 79. *Nat Geogr Res.* 1985; 1: 332-387.
3. Sigurdsson H, Carey S. The eruption of Vesuvius in AD 79. The natural history of Pompeii. 2002; 37-64.
4. Ciarallo A, De Carolis E. Around the Walls of Pompeii: The Ancient City in Its Natural Environment. *Mondadori Electa.* 1998; 2.
5. Borriello MR, Kotz S. Pompeii: Life in a roman town. *Mondadori Electa.* 1999.

6. De Carolis E, Giovanni Patricelli P, Ciarallo A. Rinvenimenti di corpi umani nell'area urbana di Pompei. *Rivista di studi pompeiani*. 1998; 9: 75-123.
7. Tanzer HH. *The common people of Pompeii: a study of the graffiti*. Johns Hopkins Press. 1939; 29.
8. Mayall PR. Medicine in a Roman city. *The Medical Journal of Australia*. 2015; 203.2: 111-113.
9. Ortner DJ, Putschar and WGJ. Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains. City of Washington (Smithsonian Institution Press). 1985: 273-286.
10. Henneberg M, Henneberg RJ. Reconstructing medical knowledge in ancient Pompeii from the hard evidence of bones and teeth. *Reconstructing Medical Knowledge in Ancient Pompeii From the Hard Evidence of Bones and Teeth*. 2002: 171-187.
11. Flohr M, Wilson A, eds. *The economy of Pompeii*. Oxford University Press. 2017.
12. Biesel C. The human skeletons of herculaneum. *Int. J. Anthropol*. 1991; 6: 1-20.
13. Lazer E. Revealing secrets of a lost city: an archaeologist examines skeletal remains from the ruins of Pompeii. *Medical journal of Australia*. 1996; 165: 620-623.
14. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol*. 2001; 28: 751-757.
15. Garrod AE. *A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. London: Charles Griffin and Company. 1890.
16. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2011; 27: 1-10.
17. Ciarallo A. Gardens of Pompeii. *L'Erma di Bretschneider*. 2000; 1.
18. Caldarini C, Catalano P, Piccioli A, Spinelli MS, Zavaroni F. Joint Degenerative Pathologies. In *Bones*. 2015; 83-101.
19. Barwick A, Chris M, Henneberg R, Henneberg M, Ciarallo A. Histology of ancient bone from Pompeii: diagnosing Paget's disease. In *Paleopathology Newsletter. Papers on paleopathology presented at the twenty fourth annual meeting of the paleopathology association*. 1997; 4.
20. Oriente P, Del Puente A. Studio della densità minerale ossea negli scheletri di età romana rinvenuti in Pompei nella Casa di Polibio. In: *La Casa di Giulio Polibio*. Edizione Centro Studi Arti figurative, Università di Tokio (Giappone). 2001; 107-110.
21. Larsen CS. *Bare Bones Anthropology: The Bioarchaeology of Human Remains*. Research Frontiers in Anthropology 3. 1997.
22. Bourke JB. A review of palaeopathology of arthritic disease. In *Diseases in Antiquity*. Springfield: Thomas. 1967; 352-370.
23. Rogers J, Waldron T, Dieppe P, Watt I. Arthropathies in palaeopathology: The basis of classification according to most probable cause, *Journal of Archaeological Science*. 1987; 14: 179-193.
24. Caldarini C, Catalano P, Gazzaniga V, Marinozzi S, Zavaroni F. The study of ancient bone remains. In *Bones*. 2015; 3-38.
25. Wells C. *The human burials. Romano-British cemeteries at Cirencester*. 1982: 135-196.
26. Lazer E. *Resurrecting Pompeii*. Routledge. 2009.



Le Artriti dei Borboni

E. Lubrano di Scorpaniello

*U.O.C. Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale Regionale Cardarelli,
Campobasso, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio",
Università degli Studi del Molise*

La dinastia dei Borbone a Napoli e, più in generale nel Regno delle Due Sicilie, inizia con Carlo di Borbone, nato a Madrid nel 1716 e, poi, Re di Napoli dal 1734 (a soli 18 anni). Come molto diffuso all'epoca, il matrimonio tra quasi consanguinei era la norma e questo, probabilmente, determinava l'insorgenza di malattie genetiche e congenite e, quindi, anche la mortalità precoce di molti dei discendenti dalle famiglie reali.

In questo contesto generale dove, inoltre, non corrette abitudini alimentari e, più in generale, condizioni igieniche scadenti, potevano aumentare la possibilità di malattia metaboliche e articolari come la gotta o artrite post-infettive, anche se non ci sono particolari segnalazioni da parte dei biografi su questo aspetto.

Nella famiglia dei Borbone, Ferdinando II, che fu Re di Napoli dal 1830 al 1859, probabilmente soffrì di una forma di malattia reumatica come riportato da un medico dell'epoca.

Qui di seguito, si riporta uno stralcio del testo, come segue:

"Nel 1859, quando Ferdinando aveva 49 anni, intraprese insieme alla famiglia ed alla corte reale un lungo viaggio che lo doveva portare a visitare alcune città delle Puglie. Giunto a Lecce, dopo un tragitto faticoso ed in condizioni ambientali sfavorevoli, il re si ammalò manifestando febbre e dolori al bacino, sintomi che persisterono durante le successive tappe di Brindisi e di Bari. Le varie descrizioni dell'evoluzione della malattia che aveva colpito l'illustre paziente e che lo doveva portare a morte dopo qualche mese, consentono di formulare la diagnosi di un processo suppurativo in sede ileo-femorale che si presentava con "brividi di freddo e profusione di sudore", elementi caratteristici della febbre suppurativa, processo forse localizzato all'articolazione coxo-femorale: il termine di "coxalgia" adoperato da alcuni medici avvalorava l'ipotesi diagnostica di una coxartrite purulenta. Il conseguente stato di setticemia e di piemia, fra atroci dolori ed immani sofferenze, fu la causa dell'esito letale. A nulla erano valse le svariate terapie ed i ripetuti consulti, a nulla il tardivo intervento di incisione della raccolta ascessuale che era affiorata, infine, ai piani cutanei e che pure aveva dato esito a "parecchie libbre di pus". La malattia, erroneamente, venne ritenuta contagiosa per cui si provvide a bruciare tutte le suppellettili, comprese le tappezzerie, delle stanze che avevano ospitato il re morente".

Da un'altra fonte, invece, emerge un'altra ipotesi circa le modalità di insorgenza della condizione morbosa che causò l'exitus del Re Ferdinando II.

Infatti, nel 1856, il Re Ferdinando II assistette a Napoli alla Santa Messa con tutta la famiglia per la celebrazione della festa dell'Immacolata Concezione. Dopo la celebrazione, il sovrano passò in rassegna a cavallo le truppe e, in quel momento, il soldato calabrese di idee mazziniane Agésilao Milano, che accusava Ferdinando II di essere un «tiranno da cui doveva liberarsi la nazione», si lanciò sul monarca e riuscì a ferirlo con un colpo di baionetta. Arrestato e condannato a morte, gli fu negata la grazia sovrana e il re rifiutò di ricevere personalmente il suo avvocato difensore. Milano fu impiccato in Piazza del Mercato il 13 dicembre dello stesso anno.

Ferdinando II rimase scosso dal fallito attentato, preoccupato che la baionetta dell'attentatore fosse avvelenata. A Campo di Marte il re fece erigere, come memoria, una chiesa in onore della Concezione e una piccola cappella nel punto dove era avvenuto il tentato regicidio.

Qualche anno dopo, il re chiese al chirurgo Capone di controllare se la ferita al petto occorsa dal colpo di baionetta dal Milano si fosse infiammata. Il chirurgo lo rassicurò che la cicatrice era intatta e senza segni di infiammazione e suppurazione. Secondo alcuni studiosi, Ferdinando non guarì mai completamente dalla ferita e la sua morte, avvenuta poco meno di tre anni dopo (il 22 maggio 1859, a Caserta), sarebbe dovuta a setticemia.

Secondo altre fonti, la malattia di Ferdinando II dipendeva dall'obesità e quindi da possibile forma micro-cristallina. Secondo i referti medici, a stento riusciva a stare in piedi ma, nonostante i medici lo sconsigliassero, compì un viaggio in Puglia, iniziato a Caserta l'8 gennaio 1859 e terminato il 7 marzo 1859 a Bari, per il matrimonio del figlio. In Bari si celebrò il matrimonio religioso del figlio primogenito ed erede al trono Francesco, Duca di Calabria con Maria Sofia di Baviera, sorella dell'imperatrice Elisabetta d'Austria, detta "Sissi". Il rito religioso, celebrato a Bari, ove Maria Sofia era giunta per mare, partendo da Trieste, fu turbato proprio dal notevole aggravarsi della malattia del re, iniziato già durante il viaggio, tanto che Ferdinando non poté assistere al matrimonio. Il medico di corte, cav. Ramaglia, aveva capito ben poco della gravità del male e le condizioni di Ferdinando II peggioravano continuamente.

Pertanto fu invitato il miglior medico della Provincia, Nicola Longo di Modugno, allievo prediletto del prof. Domenico Cotugno, considerato l'Ippocrate napoletano, a cui è stato poi intitolato il principale Ospedale per la cura delle malattie infettive a Napoli. Questi, dopo aver visitato minuziosamente Ferdinando II, diagnosticò un ascesso femorale inguinale, pieno di materia grigia purulenta, e propose, dopo aver tentato inefficacemente una cura con l'uso di risolvanti a base di mercurio, un'operazione chirurgica per asportare manualmente la materia. Tutti gli astanti, la regina Maria Teresa, il duca di Calabria, il medico Ramaglia, inorridirono al solo pensiero che fosse eseguita un'operazione a un re, oltretutto da un medico che aveva grande fama di liberale, essendo iscritto alla Carboneria dal 1817.

Nicola Longo avvertì Ferdinando e i presenti che, se non fosse stata fatta a breve l'incisione all'inguine, ci sarebbe stata una funesta conclusione della malattia. "Maestà" disse il Longo "la sventura vostra in questa contingenza è l'essere re; se foste stato un povero infelice gettato in un letto d'ospedale, a quest'ora sareste guarito". Rispose Ferdinando in napoletano: "Don Nicola, adesso mi trovo sotto, fate ciò che volete, ma salvatemi la vita!". Dopo aver titubato e rinviato l'operazione per quasi un mese, Ferdinando II e i reali decisero all'improvviso di ripartire da Bari alla volta di Caserta il 7 marzo 1859, nonostante il Longo fosse contrario a tale scelta. Giunto Ferdinando II in condizioni ormai gravissime a Caserta, tutti i medici di corte, Trinchera, Capone,

De Renzis, Lanza, Palasciano, dopo aver riconosciuto la giusta diagnosi e cura del medico Nicola Longo, e soprattutto che l'operazione era necessaria dal primo momento, tentarono inutilmente la stessa operazione proposta dal Longo due mesi prima, ma ormai era troppo tardi.

Ferdinando II spirò il 22 maggio 1859. Poco prima della sua morte era iniziata la seconda guerra di indipendenza, che vedeva schierati Vittorio Emanuele II e Napoleone III contro Francesco Giuseppe. Tra il 1860 e il 1861, la spedizione dei Mille guidata da Giuseppe Garibaldi portò alla caduta del Regno delle Due Sicilie, che fu annesso al neonato Regno d'Italia.

■ BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Archivio storico per la Calabria e la Lucania, Volumi 25-26, 1956; p. 411.
- De Cesare R, La fine di un regno: parte 1, S. Lapi, 1900; p. 171.
- De Cesare R, La fine di un regno: parte 1, S. Lapi, 1900; p. 175.
- Topa M. Così finirono i Borbone di Napoli. Fratelli Fiorentino.
- Montanelli I. Il crepuscolo dei Borbone, in L'Italia del Risorgimento (1831-1861), Rizzoli, 1972; p. 421.

Antonio de Ferrariis e il *De Podagra*

F. Iannone¹, L. Punzi^{2,3,4}, A. Perez-Negrete²

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organi,
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia;

³Reumatologia - ULSS3 Serenissima; ⁴Associazione HEMOVE Onlus

■ INTRODUZIONE

Gli studi su Antonio de Ferrariis, detto Galateo, trovano grande riscontro nella letteratura scientifica della quale formano parte numerosi studiosi che, in tempi recenti, sono riusciti a definire alcuni aspetti della personalità del medico pugliese che erano rimasti poco indagati (1). Di conseguenza, lo scopo di queste pagine è di rivisitare e ricombinare gli aspetti salienti che hanno suscitato l'interesse per l'erudito salentino, testimone eccezionale di un'epoca cruciale per la penisola italiana, nonché autore di uno dei testi, il *De Podagra*, che testimonia l'importanza storica delle malattie reumatiche.

■ GALATEO, IL *DE PODAGRA* E LA GOTTA ATTUALE

Antonio de Ferrariis nasce a Galatone (Lecce) nel 1446 (Figura 1). Dopo una fase iniziale di studi a Nardò, si sposta a Napoli dove fu a contatto con i principali intellettuali del momento come Giovanni Pontano, Jacopo Sannazaro oppure Antonio Beccadelli detto il Panormita (2, 3). Di grande interesse sono gli scambi intellettuali che realizzò con il veneziano Ermolao Barbaro, presente in quella città tra il 1471 e il 1473 (4). D'altro canto, forse meriterebbe uno studio più approfondito il



Figura 1

Medaglia commemorativa per la cittadinanza onoraria napoletana di «Doctor in scientia physica» 1510.

suo rapporto con la Scuola Medica di Salerno, per la quale è impossibile che fosse indifferente. Un punto di svolta nella sua formazione fu il conseguimento del *Privilegium in artibus et medicina* presso lo Studio di Ferrara il 3 agosto 1474 sotto la tutela del medico Girolamo Castelli (5). Dopo il suo soggiorno a Ferrara, Padova e Venezia, tornerà nel meridione dove rimarrà fedele alla corona aragonese. Insediato a Lecce, insieme a Geronimo Ingenuo ed altri filosofi, partecipa alla creazione dell'Accademia Lupiense, di matrice pontaniana. Nel 1498 lo troviamo di nuovo a Napoli nella quale rimase al servizio di Federico

Indirizzo per la corrispondenza:
F. Iannone
florenzo.iannone@uniba.it

di Aragona fino al 1501, quando, avviata una nuova fase delle guerre d'Italia, decise di tornare in Puglia. Nel 1510, visiterà Giulio II, anche lui affetto di gotta, allora impegnato nei conflitti scatenati dalla Lega di Cambrai contro Venezia. Morì a Lecce il 22 novembre 1517.

Tra tutta la produzione conosciuta di Antonio de Ferrariis è noto che l'unico scritto medico-scientifico o almeno, l'unico rintracciato fino ad oggi, abbia avuto come oggetto una malattia reumatologica, la gotta (6). Il testo, conosciuto come *De Podagra* (intitolato in genesi *De morbo articulorum, podagra et morbo gallico*), lontano dall'essere un'opera teorica o metodologica, combina i presupposti dell'epistola consolatoria (*consilia*) e quelli del trattato scientifico, inserendosi nella stessa linea di altri trattati dell'epoca che, presumibilmente, il salentino lesse durante i suoi soggiorni formativi (7). In quest'ultimo senso, Sebastiano Valerio ha confrontato l'opera di De Ferrariis con il testo di Michele Savonarola *De gotta la preseruatione e cura* (Pavia, 1505) (8, 9). Secondo Francesco Tateo, Galateo dovette elaborare il suo scritto tra il 1496-98 ma ancora non è stato possibile stabilire né dove né in che circostanze giacché, in quel periodo, i contatti e gli spostamenti del medico tra il Salento e Napoli dovevano essere frequenti (10). Un dato non irrilevante è che tutto il testo galateo è rivolto al suo amico Gabriele Altilio, vescovo di Policastro dal 1493 al 1501 e affetto da podagra (11). Lo scritto ha un valore aggiunto quando si scopre, tra i diversi passaggi, che il proprio autore ne fu affetto all'età di 24 anni, vale a dire durante il suo primo soggiorno napoletano. Purtroppo, l'opuscolo di De Ferrariis rimase inedito durante quasi quattro secoli fino a che, nel 1868, Salvatore Grande pubblicò il testo in latino insieme a una prima traduzione, ristampata da Vittorio Zacchino nel 2016 (12, 13).

Il testo di Galateo si poggia sul *tòpos* che oppone l'anima al corpo, contrapponendo la parte superiore dell'uomo, ovvero il capo, strumento essenziale dell'intelligenza, alla parte inferiore del corpo, in questo caso particolare i piedi, appunto la parte interessata dalla podagra (14). Come abbiamo accennato in precedenza, l'intenzione dell'autore non è fare un testo metodologico ma esporre la sua esperienza eliminando preconcetti che i medici scolastici ripetono senza verificare se il sapere codificato nei libri sia veramente riscontrabili nella realtà. È l'esperienza diretta quella che deve generare la conoscenza e non al contrario. Atteggiamento, quest'ultimo, di grande novità che trionferà a metà del secolo nel campo dell'anatomia con Andrea Vesalio.

Commentando alcuni dei contenuti del testo, sulle cause che possono provocare la "gotta veementissima" De Ferrariis afferma che i motivi principali sono gli eccessi alimentari e una vita disordinata ("*... podagrae causae sunt crapula, vinum, venus cruditas, repletio, otium, sonus, labor, anxiae curae, sollicitudines, naegotia, sutia literarum*") (15) la quale, poteva indurre a uno squilibrio degli umori del corpo, soprattutto degli umori di tipo "flemmatico, collerico e sanguigno". In particolare, la dedizione agli studi e alla ricerca, secondo l'autore, fu la causa che lui stesso ne fosse affetto all'età di 24 anni ("*... propter studiorum meorum labores*") (16). Nel caso dei religiosi, aggiungeva un altro motivo, la conseguenza dell'ascesa al potere: "*... cur Ecclesiae proceres, qui de divinis humanisque rebus, hoc est de salute animarum nostrarum solliciti sunt, quum primum ad mitras optatos pileos et ad summum pontificatum ascenderint, gravissimis morbis, et nephresi, calculis, colica, dysuria, aut locuplete podagra comprehendantur [...]*" (17).

Al margine di queste considerazioni etiche, è curioso ed insolito che, pur essendo stato presumibilmente affetto da podagra, Galateo non offra una descrizione dettagliata dell'attacco acuto. Nonostante ciò, il medico salentino

afferma che “[...] *Ego perpaucas vidisse podagras memini, in quibus non esset sanguinis abundantia [...]*” (18). Questo passaggio, secondo noi, si riferisce alla manifestazione fondamentale della malattia: l’infiammazione delle articolazioni metatarso-falangea dell’alluce.

Per poter mitigare gli effetti della gotta è molto importante l’approccio terapeutico del paziente, soprattutto, per quanto riguarda le abitudini alimentari. Per questo motivo, seguendo la tradizione ippocratico-galenica e appellando alla moderazione, non è un caso che nella prima parte del *De Podagra* Galateo decida di far riferimento ad alcuni cibi che possono provocare la gotta ed in particolare quelli che, come sappiamo attualmente, contengono un elevato contenuto di purine. Tra questi, si trovano ad esempio i legumi (“[...] *Legumina fere omnia vitanda [...]*”) (19); i funghi (“[...] *Frugorum omne genus fugito [...]*”) (20); gli alimenti fritti (“[...] *panis subcinericius, aut oleo frixus pessimus est [...]*”) (21); carni rosse (“[...] *quae procul dubio huic morbo praesentissimum est venenum, sicut et porcellus et agnus [...]*”) (22); oppure gli alcolici (“[...] *multi ex podagra evasisse narrantur ex sola vini abdicatione [...]*”) (23). Insieme a queste disposizioni, Galateo, nella seconda parte, parla di alcuni rimedi efficaci come il vomito, il salasso e altre purghe raccomandate da Galeno.

Cosciente che, all’epoca, “[...] *gravis morbus podagra est, et quem salvare nescit medicina [...]*” (24), De Ferrariis raccomanda affidarsi alla migliore medicina dell’animo e del corpo, la pazienza, e rassicura all’amico vescovo di Policastro affermando che la podagra “[...] *ideo ubi fatalis, aut haereditarius morbus non est [...]*” (25), anzi, tutt’altro, “[...] *ut non obscuri medici opinantur, a gravissimis morbis homines securos Reddit, et longam promittit senectam hic morbus [...]*” (26).


Per mitigare le manifestazioni della gotta, sono molto interessanti alcune delle sostanze che vengono proposte dall’erudito salentino. Tra di loro spiccano una quantità molto elevata di olii (“*illa dolores levat oleo rosaceo cum luteo ovi*”; “*vulpinus et vulpinum oleum*”) (27); oppure di ermodattili come le pillole di sagapeno e colchicina, quest’ultima d’importanza capitale (“[...] *composita pharmaca sunt pilulae de sagapero, quod recentiores sagapinum dicunt, de opponaga, de colocynthide quae de hermodactilis fiunt [...]*”) (28). D’altro canto, sconsiglia il consumo di narcotici, come l’oppio, “*venenum aut medicinam*” creata non per sconfiggere le malattie se non per lenire il dolore (29).

■ CONCLUSIONI: PER UNA EDIZIONE CRITICA DEL DE PODAGRA

Del testo adesso preso in esame, esistono otto manoscritti di diverse epoche (30). Purtroppo, nessuno di loro è riconducibile alla mano di Galateo e, solo uno, conservato nella Biblioteca Provinciale di Avellino (cod. 65 A10, cc. 1r-49r.), può essere ricondotto al XVI secolo. A causa dell’inestimabile valore che possiede il trattato di Antonio de Ferrariis per lo studio della gotta nella storia, l’ISR non può che incoraggiare la realizzazione di un’edizione critica del *De Podagra* in cui si espongano anche tutti gli aggiornamenti scientifici fatti nella malattia. Inoltre, l’opera è una prova in più di quanto le malattie reumatologiche abbiano condizionato la vita dell’uomo in tutte le epoche. L’esempio di Galateo è il riflesso storico di quanto sia necessaria, nell’attualità, una corretta comprensione e consapevolezza di queste patologie da parte della società per poter contrastare queste disabilità.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Dall'Oco S, Ruggio L, ed. Antonio Galateo dalla Iapigia all'Europa. Atti del Convegno Internazionale di Studi nel V Centenario della morte di Antonio Galateo; 2017 Nov 15-18; Galatone-Nardò-Gallipoli-Lecce, Lecce: Milella. 2019.
2. Romano A. De Ferrariis, Antonio. Dizionario Biografico degli Italiani. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana. 1987; 33: ad vocem.
3. Nocera M. Tracce di un possibile percorso formativo scientifico-letterario di Antonio De Ferrariis Galateo. In: Antonio Galateo dalla Iapigia all'Europa. Atti del Convegno Internazionale di Studi nel V Centenario della morte di Antonio Galateo; 2017 Nov 15-18; Galatone-Nardò-Gallipoli-Lecce, Lecce: Milella. 2019: 203-230.
4. Rizzo L. Antonio De Ferrariis ed Ermolao Barbaro: il recupero dell'«Aristoteles graecus». In: Antonio Galateo dalla Iapigia all'Europa. Atti del Convegno Internazionale di Studi nel V Centenario della morte di Antonio Galateo; 2017 Nov 15-18; Galatone-Nardò-Gallipoli-Lecce, Lecce: Milella. 2019: 231-244.
5. Tateo F. Il dottorato ferrarese di Antonio Galateo. In: Spedicato M, Zacchino V, eds. Graeci sumus et hoc nobis gloriae accedit: in memoria di Amleto Pallara. Lecce: Grifo. 2016: 79-85.
6. Andrioli Nemola P. Catalogo delle opere di A. De Ferrariis (Galateo). Lecce: Milella. 1982.
7. Tateo F. L'esperienza scientifica di A. D. Galateo. Osservazioni sul «De Podagra». In: Bertelli S, Ramakus G, eds. Essays presented to Myron P. Gilmore. Florence: La nuova Italia. 1978, I: 287-303.
8. Valerio S. Cultura scientifica e polemica culturale nel *De Podagra* di Antonio Galateo. Atti del XII Congresso dell'International Association for Neo-Latin Studies; 2003 2-10 agosto; Bonn, Tempe (Arizona): Arizona Center for Medieval and Renaissance Studies, 2006: 273-280. Valerio S. Cultura scientifica tra Venezia e Mezzogiorno. La Serenissima e il Regno. Atti del Convegno 2004 2-9 ottobre; Bari-Venezia, Bari: Cacucci. 2006: 669-684.
9. Savonarola M. De gotta la preseruatiōne e cura per lo preclaro medico. M. Michel Saonarola ordinata: & intitolata allo illustre marchese di Ferrara s. Nicolo da Este, Pavia: Giacomo Pocatela. 1505.
10. Tateo F. I nostri umanisti. Il contributo pugliese al Rinascimento. Fasano: Schena, 2002.
11. Zollino G. Il «De podagra» di Galateo: alcune osservazioni sulla dedica. In: Antonio Galateo dalla Iapigia all'Europa. Atti del Convegno Internazionale di Studi nel V Centenario della morte di Antonio Galateo; 2017 Nov 15-18; Galatone-Nardò-Gallipoli-Lecce, Lecce: Milella. 2019: 389-404.
12. Grande S. La Giapigia e vari opuscoli di Antonio de Ferrariis detto il Galateo. Traduzione dal latino. Collana di opere scelte edite e inedite di scrittori di Terra d'Otranto 1868; II: 195-294. (D'ora in poi, i riferimenti al testo di Galateo saranno indicati come *De Podagra* e la pagina corrispondente riferita all'edizione del testo in latino pubblicato dal Grande).
13. De Ferrariis A. Della gotta (*De podagra*). Zacchino V, ed. Lecce: Grifo. 2016.
14. Podagra: dal greco ποδάγρα: πόνος ποδός «piede» e ἄγρα, che significa propriamente «presa», «cattura», «caccia».
15. *De Podagra*, 199.
16. *De Podagra*, 200.
17. *De Podagra*, 195-196.
18. *De Podagra*, 199.
19. *De Podagra*, 202.
20. *De Podagra*, 204.
21. *De Podagra*, 209.
22. *De Podagra*, 212.
23. *De Podagra*, 221.
24. *De Podagra*, 201.
25. *De Podagra*, 199.
26. *De Podagra*, 197.
27. *De Podagra*, 278 e 280.
28. *De Podagra*, 284.
29. *De Podagra*, 281-282.
30. Iurilli A. L'opera di Antonio Galateo nella tradizione manoscritta: catalogo. Napoli: Istituto Nazionale di Studi sul Rinascimento Meridionale, 1990: 80 e 202.



La gotta dei Dogi

A. Pérez Negrete¹, A. Cozza¹, L. Punzi^{1,2,3}

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; ²Reumatologia, ULSS3 Serenissima, Venezia;

³Associazione HEMOVE Onlus, Venezia

■ INTRODUZIONE

Tra le diverse disabilità presenti in tutta la storia dell'uomo le più implacabili sono quelle "silenti", ovvero quelle caratterizzate da sintomi gravi, ma poco appariscenti, come i dolori articolari, muscolari o in generale delle strutture dell'apparato locomotore, di origine infiammatoria. Certamente, tra tutte le malattie reumatologiche la gotta è la più conosciuta (1). Va detto però che il termine 'gotta', fino a qualche tempo fa veniva utilizzato per designare altre malattie reumatologiche articolari come l'artrosi, l'artrite reumatoide (AR) o la spondiloartrite (SpA) (2). In passato, la gotta veniva chiamata, a seconda della parte del corpo dove si manifestava: "podagra", se colpiva i piedi; "chiragra", se interessava le mani e, se la zona affetta erano le ginocchia, "gonagra". La gotta era un'affezione molto comune legata, si credeva, a una vita disordinata e piena di eccessi, circostanza che propiziava la sua identificazione con i ceti sociali più privilegiati. Nelle fonti storiche si trovano una quantità notevole di referenze allusive a patrizi, ambasciatori, monarchi, e persino papi. Tant'è che in un trattato spagnolo del Cinquecento, posteriormente tradotto in italiano, essa viene menzionata tra le malattie tipiche dei cortigiani insieme al "catarro, [...] artetica, sciatica: mal di pietre, et di reni, dolore di fianchi, et mal francese" (3). Oggi si sa che, benché possono essere forti induttori, gli eccessi alimentari e la predisposizione genetica non fanno sviluppare sempre la malattia. Le sue manifestazioni erano ben conosciute, così Marin Sanudo, già nel luglio di 1496, per spiegare uno dei sintomi della sifilide, dirà "[...] che debellita li membri, le mane e piedi in specie di gotte [...]" (4).

Peraltro, la gotta era argomento frequentemente dibattuto. Ad esempio, ci sono trattati come quelli del medico padovano Michele Savonarola (ca. 1384-1466), il quale nella sua opera *Practica de egritudinibus...* (Venezia, 1497) includeva alcune pagine dedicate a questa malattia e che furono pubblicate separatamente a Pavia nel 1505 sotto il nome *De gotta, la preservazione e cura* (5, 6); oppure, il celebre testo di Antonio de Ferrariis, detto "Galateo", *De podagra* (1496-98), la cui importanza verrà messa a fuoco in un altro articolo contenuto negli Atti di questo Convegno. In ambito internazionale, sono d'importanza capitale i contributi di Dominicus Burgauer, medico tedesco autore di una delle prime monografie sulla gotta (1534) e l'inglese Thomas Sydenham (1624-1689), con la sua celebre *De podagra et hydrope* (1683).

Sicuramente, il fatto che la malattia colpisse numerosi personaggi illustri che, di conseguenza, si rivolgevano a medici famosi i quali, a loro vol-

Indirizzo per la corrispondenza:

A. Pérez Negrete
istituto.storia.sir@reumatologia.it

ta, pubblicavano molto, ne ha propiziato gli studi e le descrizioni. Tra questi “malati illustri” vi sono anche molti dogi della Repubblica di Venezia. Fra i tanti, ne abbiamo scelto alcuni che riteniamo rappresentativi di come questa malattia abbia potuto condizionare le attività di vita quotidiana dei soggetti colpiti in tutti i suoi aspetti, inclusi quelli affettivi, militari e politici: Andrea Gritti, Sebastiano Venier e Francesco Molin. Oltre a soffrire di questa malattia, l’elemento che li accumuna è che, prima di diventare uomini di stato, furono uomini di guerra.

■ LA GOTTA E IL MESTIERE DELLE ARMI

Il primo doge a cui rivolgiamo la nostra attenzione è Andrea Gritti (7), militare di grande rilievo durante la crisi scatenata dalla Lega di Cambrai nonché co-organizzatore della terraferma veneziana a partire del 1516 (8). Eletto doge il 20 maggio 1523, la vita che svolgerà a Palazzo Ducale fu ben diversa da quella vissuta nei campi di battaglia. Le testimonianze riferite ai suoi eccessi e disordini alimentari, ben conosciuti grazie a Nicolò Barbarigo (9), potrebbero avergli causato la podagra che gli aveva provocato una grave deformità ai piedi (10). La sua forma fisica si deteriorò progressivamente, trovando un punto di svolta nella caduta accidentale in cui occorre nel marzo del 1530. Ancora non rimessosi dall’incidente, il 24 aprile dello stesso anno Gritti si rifiutò di salire sul pergolo della Basilica di San Marco, posto riservato alla carica ducale (chiamato anche “bigonzo”), poiché aveva “*male a le gambe*”. Certamente fu la mobilità ridotta del Gritti che indusse il progetto di redistribuzione del coro della Basilica Marciana. Coordinata da Jacopo Sansovino, l’operazione mirava ad ubicare il doge a destra del coro, di fronte all’altare maggiore, nel posto che normalmente era occupato dal Primicerio, capo ecclesiastico della basilica (11, 12). L’intervento, destinato a rendere più accessibile la zona religiosa, evitando gli spazi ristretti e i gradini del pergolo, produsse dei cambiamenti nei cerimoniali, come già studiato da Andrew Hopkins (13). Ad ogni modo, i disturbi del doge lo costrinsero ad assentarsi delle sedute del Collegio per “*non si sentir di le gambe*”, chiedendo persino di recarsi alla sua residenza nell’isola di Murano. Una mobilità limitata e una dieta squilibrata produssero un ulteriore

sovrappeso del doge che, l’8 maggio 1532, non andò sul pergolo “*per esser grasso*”, preferendo restare nel coro. Un mese dopo, il doge dovette compiere in barca il tragitto fino alla chiesa di San Vito, ove doveva ascoltare la messa, “*per non poter caminar*” (14). Nonostante la gotta, Gritti visse fino a 83 anni, e morì il 28 dicembre 1538, si dice, dopo un banchetto smodato (15).

Altro esempio di questa categoria di dogi-militari fu Sebastiano Venier (16), ricordato proprio quest’anno in cui ricorrono 450 anni dalla battaglia di Lepanto (Figura 1). Benché ancora ci manchino dati precisi, la malattia di Venier doveva affliggerlo già prima dell’inizio della

Figura 1

Giacomo Franco e Giovanni Nicolò Doglioni. Sebastiano Venier vestito da Capitano Generale, in *Habiti d’huomeni et donne venetiane*, con la processione della Serenissima Signoria et altri particolari, cioè trionfi, feste et cerimonie pubbliche della nobilissima città di Venetia... 1610.



guerra di Cipro (1570-1573). Tuttavia, alcuni incidenti accaduti in questo conflitto ne accentuarono i disturbi. Fu nell'agosto del 1570 quando, da Candia (la capitale del regno omonimo, oggi Iraklion, Creta), Sebastiano Venier, allora procuratore *de ultra* e provveditore generale di Cipro, scriveva al Senato veneziano informando che “[...] già alcuni giorni me schincai una gamba in galea urtando in un ferro, et nell’impresa di Nixia essendomi sta bisogno caminar cinque miglia et poi descender dalla fortezza a[lla] marina ch h’è quasi un miglio [...] ho affaticato troppo detta gamba et si è sdegnata in modo che si convertite in apostema gangrenosa mista con rossipilla, male importantissimo et molto pericoloso si come dicono li medici” (17). Nonostante i tempi stretti e l’Impero Ottomano avesse iniziato l’assedio alla città di Famagosta, la gravità della ferita di Venier era tale che alcune navi furono obbligate a separarsi dal resto della flotta per condurre il militare in città per ricevere le cure necessarie. Particolare, quest’ultimo, in cui si può cogliere come le circostanze legate alla salute non solo abbiano condizionato la vita dei personaggi affetti ma, in questo caso, persino gli spostamenti di un’intera armata all’interno di una campagna militare. Purtroppo, Venier non fece in tempo a curarsi e pochi giorni dopo scriveva dalla Suda che “[...] jancor ché non sia guarito del mal della gamba [...] montai in galea et veni in armata con sua Eccellenza per andar al carrico mio in Cipro [...]” (18). Le circostanze militari e quelle legate alla salute del futuro doge, successivamente, peggiorarono di pari passo. Alla resa di Famagosta e la conseguente perdita di Cipro si aggiunse l’intensificazione dei sintomi del capitano generale da Mar (dal 20 dicembre 1570) il quale, nella giornata di Lepanto (7 ottobre 1571), in preda ad una grave crisi dolorosa, fu obbligato ad indossare un paio di pantofole. L’ipotesi più verosimile è che si trattasse di un attacco di gotta, ma non si può escludere che Venier fosse affetto da una SpA caratterizzata da un’artrite asimmetrica dei piedi, già malconci in precedenza. Il dolore e l’incapacità ad indossare le scarpe dell’armatura, potrebbero far pensare anche ad una *dattilite*.

I documenti datati dopo la battaglia navale ci indicano che successivamente l’affezione si accentuò. Così, nel novembre 1571, Venier scriveva da Corfù che era di nuovo ammalato e che non poteva servire alla Serenissima come si doveva, ragione per la quale chiedeva licenza per rientrare in patria. A certificare la grave situazione del capitano fu il provveditore generale Jacopo Soranzo che, agli inizi di dicembre, comunicava al governo marciano che “[...] il capitano general agravato dalla febre et dalla piaga della gamba [...] non puo attendere alli negotij” (19). Pochi giorni dopo, il 9 dicembre, Sebastiano Venier firmava una lettera in cui informava che “[...] il male era augumentato assai et mi ha astretto intermetter del tutto li negotii et lassarne general carico al clarissimo provveditor general Soranzo” (20). L’11 giugno 1577 a 81 anni fu designato per portare il corno dogale ma, ormai affetto anche da sciatica - altro disturbo compatibile con una SpA - la sua cagionevole salute gli permise di restare in carica per soli otto mesi. Per ultimo, ricordiamo che nella casata Venier, Sebastiano probabilmente non fu l’unico affetto di una malattia reumatologica. Benché non fu doge, ci sono testimonianze che il letterato Domenico Venier (1517-1582) appena trentenne fu colpito da gotta, malattia che lo costrinse a rifiutare durante un periodo della sua vita tutti gli incarichi ufficiali (21). Pier Antonio Serassi nella biografia che gli dedicò descrive che era tanto “*indebolito ne’ piedi, che non gli era permesso che di caminar [...] ma neppure di reggersi sopra per molto spazio [...] Indi a non molto, avendo perduto oramai tutto il vigore delle gambe e de’ piedi; ed essendosi alla debolezza de’ nervi aggiunti atrocissimi dolori, che gli davano di quando in quando*

delle strette mortali, dovette vedersi infelicemente confinato in una camera, e quel che è peggio, quasi sempre in letto” (22).

Le condizioni di Francesco Molin (1575-1655) si possono definire per certi aspetti analoghe a quelle di Venier. Anch’egli, prima di essere nominato doge, dedicò la sua vita alla carriera militare, rivestendo incarichi di alto grado come quello di provveditore generale e inquisitore del Regno di Candia (23). Fu precisamente dal conflitto che coinvolse essenzialmente il territorio cretese (la guerra di Candia, 1645-1669) che abbiamo testimonianze sulla circostanza che Molin, settantenne e designato provveditore generale da Mar (con poteri simili a quello del capitano generale, marzo 1645), ebbe un forte accesso gotoso. Appena nominato, Molin salpò da Venezia ma *“sostenne la carica solamente di nome; perché, ammalatosi gravemente nell’Isola di Corfù, non potè assistere ad alcuna funtione”* (24, 25). Queste ultime sono parole di Andrea Valier che inoltre riferisce come a metà luglio 1645 un violentissimo attacco di podagra lo costrinse a restare a letto e, circa un mese dopo (29 agosto), a lasciare il comando della flotta. Diventato doge il 20 gennaio dell’anno seguente, la podagra sarà l’infelice protagonista del suo dogado durante il quale fu costretto ad assentarsi dalle numerose sedute del Collegio e ad abbandonare alcune cerimonie. Un esempio, lo troviamo nell’anno 1652 quando, il 13 giugno, Francesco Molin non potè partecipare al corteo che doveva accompagnare la reliquia di Sant’Antonio nel suo nuovo altare presso la Basilica della Salute.

■ CONCLUSIONI

I dogi di cui abbiamo riferito sono soltanto una parte minore della nutrita schiera di affetti da malattie reumatologiche, tra cui Cristoforo Moro, Bertuccio e Silvestro Valier, Giovanni II Corner e Paolo Renier. Tutti questi sembrano essere stati affetti da gotta, secondo biografie purtroppo superficiali nella descrizione delle loro malattie. Per cui riteniamo che sia necessario approfondire questi aspetti, utilizzando ricerche archivistiche sullo stato di salute dei “serenissimi principi”, che ci permetterebbero di comprendere meglio le malattie reumatologiche da cui erano affetti e le loro conseguenze sullo svolgimento della loro carica.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L, Ramonda R. Gotta (artrite da urato monosodico). In: Punzi L, Doria A. Core Curriculum. Reumatologia. Milano: McGraw-Hill Education. 2014: 185-199.
2. Pasero G, Marson P. Piccola storia delle malattie reumatiche. Pisa: Clinical and Experimental Rheumatology. 2006.
3. Lobera de Avila L. Libro de las quatro enfermedades cortesanas q[ue] son catarro, gota arthetica, sciatica, mal de piedra y d[e] riñones [et] hijada e mal de buas y otras cosas vtilissimas / nueuame[n]te co[m]puesto por el ... Doctor Luys Lobera de Auila. Toledo: en casa de Iuan de Ayala, 1544.
4. Sanudo M. Diarii. Venezia: Marco Visentin. 1879: I, col. 234.
5. Ongaro G. La medicina nello studio di Padova e nel Veneto. In: Storia della cultura veneta, III: Dal primo Quattrocento al Concilio di Trento. Vicenza: Neri Pozza. 1981: 75-134, in particolare, 81-85.
6. Savonarola M. De gotta la preseruatione e cura per lo preclaro medico. m. Michel Saonarola ordinata: & intitolata allo illustre marchese di Ferrara s. Nicolo da Este, Pavia: Giacomo Pocatela. 1505.
7. Benzioni G, Gritti A. Dizionario Biografico degli Italiani. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana. 2002; 59: ad vocem.
8. Concina E. La macchina territoriale. La progettazione della difesa nel Cinquecento veneto. Roma-Bari: Laterza. 1983.

9. Barbarigo N. *Andreae Gritti principis Venetiarum vita* Nicolao Barbado auctore Alexandro Albrutio procuratoris divi Marci dignitatem ineunte primum edita, Venezia: Carlo Palese. 1792; 53.
10. Da Mosto A. *I Dogi di Venezia, con particolare riguardo alle loro tombe*. Venezia: Ferdinando Ongania editore. 1939; 162.
11. Boucher B. *The sculpture of Jacopo Sansovino*. New Haven-London: Yale University Press. 1991; I, 56; II, 329-330, cat 22.
12. Morresi M. *Jacopo Sansovino*. Milano: Electa. 2000; 167-169.
13. Hopkins A. *Symbol of Venice: the Doge in ritual*. In: Cohn S, Fantoni M, et al. *Late medieval and early modern ritual: studies in Italian urban culture*, Turnhout: Brepols. 2013; 227-239: 230-231.
14. Hopkins A. *Architecture and Infirmity: Doge Andrea Gritti and the Chancel of San Marco*. *Journal of the Society of Architectural Historians*. 1998; 57, 2; 182-197: 187-191.
15. Pérez Negrete A, Punzi L. *Un'esperienza antica attuale di architettura disabilitante: il caso del doge Andrea Gritti e la Basilica di San Marco*. *Reumatismo*, in stampa.
16. Gullino G. *Venier, Sebastiano*. *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana. 2020; 98, ad vocem.
17. *Archivio di Stato di Venezia (ASVe), Senato, Provveditori da Terra, da Mare ed altre cariche (P.T.M.)*, b. 501, f. 729, dispaccio del 28 agosto 1570.
18. *ASVe, Senato, P.T.M.*, b. 501, f. 729, dispaccio del 3 settembre 1570.
19. Molmenti P. *Sebastiano Veniero dopo la battaglia di Lepanto*. *Nuovo Archivio Veneto*. 1915; 30: 16, in particolare, nota 1.
20. Molmenti P. *Sebastiano Veniero dopo la battaglia di Lepanto*. *Nuovo Archivio Veneto*. 1915; 30: 72 e doc. XXXIII.
21. Comiati G. *Venier, Domenico*. *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana. 2020; 98, ad vocem.
22. Molmenti P. *Sebastiano Veniero e la battaglia di Lepanto: studio*. Firenze: Barbera. 1899; 7-8.
23. Benzoni G. *Molin, Francesco*. *Dizionario Biografico degli Italiani*. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana. 2011; 75: ad vocem.
24. Valier A. *Historia della guerra di Candia*. Venezia: presso Paolo Baglioni. 1679; 13.
25. Da Mosto A. *I Dogi di Venezia, con particolare riguardo alle loro tombe*. Venezia: Ferdinando Ongania editore. 1939; 240.



Attinenze reumatologiche nel *Giornale di Medicina*, Venezia (1763-1773)

A. Cozza^{1,2}, A. Pérez Negrete²

¹Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica,
Università degli Studi di Padova; ²Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

■ INTRODUZIONE

Com'è noto, Venezia in età moderna, per quanto a fasi alterne, si caratterizzò per essere in svariati ambiti uno dei poli culturali più influenti d'Europa. Uno di questi fu rappresentato sicuramente dall'editoria che diede voce ai più avanzati saperi dell'epoca. Anche allo scadere dell'età moderna, nella Venezia dei fasti - talvolta decadenti - settecenteschi, si distinsero operazioni editoriali particolarmente interessanti come la pubblicazione del *Giornale di Medicina* a partire dal 1763. Inizialmente intitolato *Gazzetta d'Oltremonti*, questo giornale settimanale veicolava le novità e le innovazioni dell'arte medica soprattutto attraverso la proposizione di traduzioni di contributi mutuati da riviste straniere in lingua tedesca o francese. Sebbene abbia avuto un'alternata storia editoriale, la rivista si caratterizzò anche per una propria impronta, originale ed autonoma, dall'imprescindibile funzione didattico-formativa per i medici della Serenissima.

Qui intendiamo proporre una breve disamina dei contributi di interesse reumatologico veicolati attraverso le pagine di questa pionieristica rivista di medicina settecentesca.

■ MATERIALI E METODI

Abbiamo passato al vaglio le 11 prime annate (1763-1773) del *Giornale di Medicina* (1-11), attraverso la disamina degli indici analitici presenti alla conclusione di ogni volume. Abbiamo quindi individuato i nomi attinenti al lessico reumatologico. Su un totale di 3636 termini indicizzati, abbiamo riscontrato un totale di 33 vocaboli attinenti alla nomenclatura reumatologica. Di questi ne abbiamo scartati 5 in quanto, pur usando una terminologia riconducibile alla Reumatologia, trattano di argomenti ad essa non pertinenti, come nel caso della *gotta serena* che nel Settecento indicava una tematica clinica di tipo oculare (sinonimo, soprattutto in veterinaria, di *amaurosi*).

Per un più proficuo inquadramento della questione, abbiamo inoltre consultato il *Dizionario universale di medicina di chirurgia di chimica di botanica di notomia di farmacia d'istoria naturale & c. del signor James [...] del 1753* (12), per meglio comprendere il significato attribuito al termine *reumatismo* (o *rheumatismus*) nella seconda metà del Settecento e per valutarne la congruenza e la discordanza con l'odierno inquadramento nosologico delle malattie reumatiche.

■ RISULTATI E DISCUSSIONE

Secondo i Compilatori del *Dizionario universale di Medicina* il termine *reumatismo* descriveva un'ampia rosa di affezioni dolorose soprattutto di natura articolare e muscolo-scheletrica: “alcuni celebri Medici dell'ultimo Secolo [...] hanno dato a' dolori, che assaliscono gl'intervalli delle giunture, i muscoli, del collo, e delle braccia, o del dorso, e del petto, le spalle, le omoplate [scapole n.d.a.], le cosce, le mani, il nome di reumatismo, e quello di gotta artritide, a quelli che non toccano altro, che le giunture, e l'articolazioni, distinguendo tali dolori dalle parti, nelle quali si fermano. Per esempio sono detti podagra ne' piedi, chiragra nelle mani, onagra ne' gomiti, dentagra ne' denti, lumbago nelle vertebre del dorso, e nelle articolazioni dell'osso ischio, dolor ischiadicus, o sciatica, e anche oggidì usiamo di chiamare, la chiragra, o podagra nel suo principio, e che facilmente cede a' rimedi, reumatismo” (12).

Alla luce di queste considerazioni, è facile intuire come la nosografia del Settecento si possa talvolta discostare da quella reumatologica attuale. Le voci indicizzate nel *Giornale*, dunque, si riferiscono ad un ampio areale nosografico che talora si svicola dall'attuale classificazione delle malattie di interesse reumatologico. Di seguito illustriamo brevemente alcuni contributi che si ritengono più significativi. A conclusione del presente studio si riportano le voci di pertinenza reumatologica comparse nelle prime undici annate del *Giornale di Medicina* (Tabella I).

Nella prima annata compaiono tre contributi d'interesse: uno illustra un “rimedio nuovo ultramontano” per il trattamento di scorbuto, podagra e coliche attraverso una tintura prodotta con l'acqua di Spa [provincia di Liegi, Belgio, n.d.a.] e con specifiche sostanze minerali ricavate da terreni della zona ricchi di vegetazione. I Redattori veneziani forniscono le dovute indicazioni per la produzione di rimedi analoghi con sostanze reperibili nella Seregnissima e consigliano l'impiego delle acque di Recoaro [provincia di Vicenza, Italia, n.d.a.] in sostituzione di quelle di Spa (1). La seconda comunicazione riguarda un accesso gottoso “straordinario” che colpì un soggetto francese di buona salute e di robusta costituzione, il quale abolì completamente l'alimentazione di origine animale. Nonostante lo stile di vita regolare (“conduceva egli oltre ciò una vita regolatissima”), dopo alcuni mesi si presentarono nuovamente accessi gottosi particolarmente dolorosi che culminarono, a detta del compilatore della notizia, in una cospicua infiammazione poplitea la quale venne incisa e dalla quale “ne sortì una gran quantità di materia calcaria”. Dopo un ulteriore drenaggio il giorno seguente, l'uomo non ebbe più a soffrire di ulteriori attacchi di gotta (1). La terza notizia riportata nella prima annata è dedicata ad un particolarissimo metodo per trattare “i Reumatismi, i Marasmi, le Ipocondrie” importato dalla Guinea che consisteva nell'effettuare due piccole incisioni nella gamba colpita, nell'introdurre due piccoli cannelli e nell'insufflare una certa quantità d'aria. Dopo pochi giorni sarebbe avvenuta la guarigione (1).

Alcuni contributi descrivono decorsi clinici singolari, senza che vi siano interpretazioni diagnostiche univoche e/o definitive di taluni eventi morbosi classificati come reumatismi (5): un esempio è il caso di un quarantenne, inquadro come bilioso, secondo l'allora ancora vigente teoria umorale, colto da febbre e probabile dolore di tipo pleuritico o intercostale (“dolor di lato”). L'infermo fu salassato e gli vennero somministrate quattro once di olio di semi di lino. Il dolore interessò dunque la zona lombare e l'uomo assunse poi decotti d'orzo, ed altri medicamenti a base di siero vaccino e di cassia. Il dolore

Tabella I - Estratto delle indicizzazioni di lemmi di pertinenza reumatologica.

Tomo	Voce	Note
Tomo I	Crisi straordinaria della Gotta	p. 260
	Podagra, suo rimedio nuovo	pp. 28-29
	Reumatismi, metodo singolarissimo di guarirli	pp. 393-394
Tomo II	Acque di Recoaro, valor loro nelle febbri reumatiche	pp. 137-138
	Asma violentissimo, cagionato da Gotta soppressa, egenera in una idropisia ascite; Gotta ereditaria soppressa, cagione d'asma violentissimo*	pp. 1-3
	Colchico autunnale; sua radice ecc.	p. 158, non pertinente
Tomo III	---	---
Tomo IV	Reuma grande di petto, e strana sua guarigione	p. 128
Tomo V	Gotte vaganti. Dissertazioni su d'esse, e notizie di quest'opera; Reumatismi gottosi. Dissertazioni su d'essi, e notizie di quest'opera*	pp. 284-287
	Reumatismo	p. 120
Tomo VI	---	---
Tomo VII	Dolore reumatico ostinato. Storia della malattia, e mio Consulto in risposta	pp. 275-278
	Gotta. Suo rimedio nuovamente scoperto; Rimedio contro la Gotta nuovamente scoperto*	p. 414
	Gotta. Suo rimedio	pp. 33-34
	Gotta. Suo rimedio; Specifico per la Gotta*	pp. 59-63
	Gottosi. Metodo a pro loro	pp. 31-32
	Specifico per la Gotta	pp. 53-55
Tomo VIII	Gotta: Breve estratto di un Libro del Sig. Paulmier sulla medesima	pp. 305-309
	Gotta-serena prodotta da una colica, e guarita coll'uso dell'emetico	p. 222, non pertinente
	Gotta-serena: Vergine afflitta dalla medesima	p. 274, non pertinente
	Reumatismo: (Ricetta contra il ...)	p. 384
	Reumi Gottosi: Rimedio contra gli stessi	p. 21
Tomo IX	Ossimele Colchico: Lettera su i suoi effetti	p. 116, non pertinente
	Ossimele colchico: Osservazioni sul di lui uso interno	p. 137, non pertinente
	Reumatismo (Memoria sopra il ...)	pp. 9-11
Tomo X	---	---
Tomo XI	Affezione Reumatica strana con sintomi non ordinari; Reuma strano con sintomi non ordinari*	pp. 178-182
	Gotta. Rimedio contro la stessa Rimedio. Contro la gotta*	p. 248
	Gotta. Suo rimedio	p. 271
	Podagra. Trattato della	p. 52-54 (inizio) e 58-60 (fine).

* Voci indicizzate due volte in modo diverso e che si riferiscono allo stesso contributo. Le pagine indicate sono quelle della Rivista.

fu avvertito allora all'intestino e si manifestò disuria con emissione di urine definite mucose. L'affezione, in seguito, scomparve (5).

Tra i contributi di interesse reumatologico, inoltre, si annoverano molte immancabili indicazioni terapeutiche contro la gotta. Si consigliava, ad esempio, l'assunzione di "China-China" infusa nel vino rosso come rimedio anti-gottoso "nuovamente scoperto" (7), o anche si considerava il latte una sorta di panacea per tutti i mali, non ultima proprio la gotta. Si riteneva infatti che quest'ultimo avesse la doppia proprietà sia di nutrire sia di sanare il corpo (7). E ancora, 40 o 50 gocce di Vino Antimoniale, una o due volte al giorno e assunto per qualche mese, avrebbe placato sia i reumatismi acuti che quelli cronici (7). Un particolare rimedio contro i *reumatismi gottosi*, che avrebbero afflitto pesantemente un uomo di quarantaquattro anni colpendogli soprattutto i piedi, era quello rappresentato da un cataplasma ottenuto con pane inzuppato nel latte unito a *cerfoglio*. Questo impiastro, applicato sulle parti dolenti, avrebbe attirato ed evacuato l'umore alterato ritenuto la causa del reumatismo gottoso (8). Un altro cataplasma suggerito veniva ottenuto mescolando assieme una libbra di farina di riso, quattro onces di lievito di birra e due onces di sale. Questo doveva essere applicato ogni 12 ore per quattro o cinque volte sulla pianta del piede: avrebbe così determinato l'evacuazione degli umori corrotti. La procedura sarebbe stata efficacemente conclusa con il risciacquo attraverso l'utilizzo di acquavite, o di un soluto a base di crusca o ancora di sapone di Castiglia (11). Infine, un altro inusuale rimedio, ritenuto efficacissimo contro la gotta, era il *thè degli Apalachi* proveniente dall'America, in particolare dalla Lovigiana [Louisiana, n.d.a.] e dal Mississippi. Molta rilevanza venne data a questo medicamento tanto poco noto quanto efficace: "un rimedio, che ne allieva i dolori [della gotta, n.d.a.], e quasi gli estingue, che sovente ne allontana le crisi per più anni...". A ulteriore sostegno di questa presunta efficacia, lo scrittore francese autore della originale nota terapeutica in esame di cui il *Giornale di Medicina* propone la traduzione, venne a scrivere: "di tutte le malattie, che affliggono l'umanità, non ve n'ha di più comune, di più dolorosa, né di più difficile a guarirsi della gotta, di cui non si conosce né la natura, né la causa" (11). A fronte di questa imponente enfasi, il medicamento proveniente d'oltre Oceano non poteva che essere una novità di grido!

■ CONCLUSIONI

Molte delle ricette e dei rimedi riportati nel *Giornale di Medicina* sono fortemente intrisi di empirismo, che all'epoca guidava la pratica terapeutica e che oggi è stato superato dalle evidenze scientifiche. Tuttavia riteniamo interessante sottolineare come le informazioni veicolate attraverso il periodico veneziano abbiano avuto una connotazione in buona parte pratica (senza tuttavia escludere gli aspetti teorici della Medicina): questa valenza doveva fornire un supporto indispensabile per la professione militante dell'epoca che era chiamata a doversi confrontare con le esigenze di salute della popolazione, senza peraltro l'ausilio della conoscenza di moltissimi meccanismi di malattia o di terapia. Una sorta di medicina di frontiera, che doveva trovare soluzioni concrete muovendosi ancora in territori inesplorati. Non v'è dubbio, dunque, che il *Giornale di Medicina*, come anche già sottolineato (13), si sia affermato come strumento culturale di formazione, fornendo al medico la possibilità di accesso ad un network di novità scientifiche di livello internazionale e come strumento per la pratica clinico-assistenziale quotidiana dal forte connotato pratico ed applicativo.

■ BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. *Giornale di Medicina*, I, Venezia: Benedetto Milocco, 1763.
2. *Giornale di Medicina*, II, Venezia: Benedetto Milocco, 1764.
3. *Giornale di Medicina*, III, Venezia: Benedetto Milocco, 1765.
4. *Giornale di Medicina*, IV, Venezia: Benedetto Milocco, 1766.
5. *Giornale di Medicina*, V, Venezia: Benedetto Milocco, 1767.
6. *Giornale di Medicina*, VI, Venezia: Benedetto Milocco, 1768.
7. *Giornale di Medicina*, VII, Venezia: Benedetto Milocco, 1769.
8. *Giornale di Medicina*, VIII, Venezia: Benedetto Milocco, 1770.
9. *Giornale di Medicina*, IX, Venezia: Benedetto Milocco, 1771.
10. *Giornale di Medicina*, X, Venezia: Benedetto Milocco, 1772.
11. *Giornale di Medicina*, XII, Venezia: Benedetto Milocco, 1773.
12. Dizionario universale di medicina di chirurgia di chimica di botanica di notomia di farmacia d'istoria naturale &c. del signor James a cui precede un Discorso storico intorno all'origine e progressi della medicina tradotto dall'originale inglese dai signori Diderot, Eidous, e Toussaint. Riveduto, corretto, ed accresciuto dal signor Giuliano Busson, dottor reggente della Facoltà di Medicina di Parigi, PRU-SUD, X, Venezia: Giambattista Pasqualini, 1753.
13. Vanzan Marchini N-E., Il giornalismo medico, Venezia e la biblioteca del suo ospedale, 10 aprile 2019 [<https://timer-magazine.press/2019/04/10/il-giornalismo-medico-veneziana-e-la-biblioteca-del-suo-ospedale/> ultimo accesso: 11-08-2021].



Impressionisti con artrite a Venezia

M. Chia

Associazione Hemove Onlus, Venezia

Molti artisti hanno dipinto Venezia, ma abbiamo voluto focalizzare la nostra attenzione sugli impressionisti poiché si ritiene che stiano stati influenzati più di altri dalle malattie articolari da cui erano affetti. Ovviamente, il campo si restringe parecchio. Con questo intento, prendiamo in considerazione tre pittori fra loro contemporanei anche se di età diverse, un *pre-impressionista*, un *super-impressionista* e un *post-impressionista*.

Jean-Baptiste-Camille Corot, nato nel 1796 agli albori della prima repubblica francese e morto nel 1876 agli albori della terza, durante una carriera lunga più di mezzo secolo, lavora senza sosta producendo un corpus di opere immenso e complesso, ricco di fattori innovativi. Tra i pittori di paesaggio educati alla scuola neoclassica, Corot è il solo ad alimentare l'estetica rivoluzionaria della seconda metà del XIX secolo e passare alla storia come un pioniere e il più importante precursore dell'impressionismo (1-4).

All'età di 29 anni parte per il suo primo viaggio in Italia durato tre anni, trascorsi per la maggior parte a dipingere all'aperto, soprattutto a Roma e nella campagna circostante. Va tenuto presente che la pittura è sempre stata un'arte praticata soprattutto in interno e che lavorare fuori diventa la norma solo nel momento di massimo fulgore dell'impressionismo (2). Corot, di cui Pissarro e le sorelle Morisot furono allievi, è giudicato un pittore moderno, da alcuni critici addirittura un impressionista ante litteram, proprio per l'aspetto sperimentale della sua pittura di *plein air* nella quale la luce e lo spazio vengono affrontati in modo nuovo, come pura sensazione visiva creata esclusivamente dal colore (1-4).

Corot visita Venezia all'inizio dell'autunno 1828, vi ritorna per un soggiorno di tre settimane nel 1834 e poi ancora nel 1843, in sintonia con una generale tendenza dei viaggiatori colti a rivalutare altre località italiane oltre a Roma, come Turner e Ruskin che avevano eletto proprio Venezia la loro capitale d'Italia (1). Del 1834 è questa *Veduta del Campo della Carità* nella quale il rigore formale di ispirazione neoclassica si sposa con una sorprendente armonia di atmosfera e di luce (Figura 1).

La biografia di Corot non è molto ricca di dati esterni a quelli strettamente artistici ma è documentato che abbia sofferto di una malattia reumatologica (MR) e che nel suo dipinto *Ragazza gitana con mandolino*, la mano nodosa della zingara sia una delle prime rappresentazioni di un'artrite (Figura 2).

Uno studio pubblicato dal JAMA nel 1990 (5) suggerisce che le rappresentazioni delle MR nell'arte ci aiutino a comprenderne l'evoluzione e forse la stessa eziologia. Gli esperti hanno notato nella *Gitana* delle deformità alle

Indirizzo per la corrispondenza:

M. Chia
segreteria@hemove.org

Figura 1

Jean-Baptiste
Camille Corot,
*Veduta del Campo
della Carità verso
la Salute*, 1834.



Figura 2

Jean-Baptiste
Camille Corot,
*Ragazza Gitana
con mandolino*,
1870-1875.

mani caratteristiche di un'artrite. Non sappiamo con certezza se l'artrite è stata osservata nella modella o se la sua immagine sia stata realizzata a partire dalla malattia dell'autore, la gotta. Ma, è verosimile l'ipotesi che Corot abbia voluto rappresentare la sua stessa mano e che quindi l'opera possa essere letta anche da questa prospettiva.

La mano destra della *Zingara* presenta iperlascità della prima e della seconda interfalangea prossimale, deformità nodose al quinto, quarto e terzo dito e tofi al polso. Corot manifesta la gotta nel 1866, con episodi ricorrenti durante gli anni successivi che gli impediscono di continuare a viaggiare e lo confinano nello studio di Parigi dove realizza vari ritratti fra cui la *Zingara* (5).

L'amico e biografo Alfred Robaut ha fornito dettagli attendibili: nel giugno 1866 Corot ha "une crise de goutte très violente" che dura parecchi mesi e, dopo un periodo di remissione, una ripresa acuta dei dolori nel 1871 preoccupa il circolo dei suoi amici che non lo vedono più ai soliti café degli artisti

(1). Alcune fotografie successive al 1865 mostrano tumefazioni alle articolazioni del secondo dito della mano sinistra compatibili con tofi. Tornando alla mano della *Gitana*, se le deformità fossero bilaterali, si potrebbero interpretare come un'artrite reumatoide (AR) ma, essendo monolaterali, potrebbero meglio riflettere un'artrite psoriasica o una gotta. Per concludere, appare estremamente probabile che Corot, ammalato di gotta, abbia voluto rappresentare sulla tela un tema con cui aveva familiarità per esperienza vissuta. L'artrite si fa arte.

Il grande regista Jean Renoir, nel suo libro dedicato al padre (*Renoir mio padre*) ricorda come il più celebrato maestro dell'impressionismo, dopo aver fatto il decoratore di porcellane, a vent'anni decide di diventare un "artista pittore" ispirandosi certamente anche a Corot (6). In quel momento è in voga la scuola dei paesaggisti di Fontainebleau per i quali Renoir prova sincera ammirazione: "Sia Rousseau che Daubigny mi lasciavano stupefatto. Ma compresi subito che il grande artista era Corot. Quello non tramonterà mai..." (2, 3).

Nel 1864 è Monet a portare a Barbizon, una località ai bordi della foresta, il gruppo degli amici fra i quali Renoir che finora aveva lavorato solo nel chiuso di un atelier. Artisti del calibro di Rousseau, Diaz, Corot, Daubigny dipingevano *en plein air* circondati da uno stuolo di aspiranti pittori, alcuni non sempre all'altezza (2-4). Afferma Renoir: "Corot era sempre circondato da una corte di imbecilli e non volevo trovarmici in mezzo. Lo amavo da lontano".

Nel 1915 il figlio Jean viene ferito in guerra ed ha la fortuna di trascorrere la convalescenza nella casa parigina del padre. Dalle loro conversazioni emerge il senso della straordinaria esperienza artistica ed umana del pittore, ormai costretto da anni su una sedia a rotelle a causa di una violenta artrite reumatoide (6). Incredibilmente più i dolori si facevano intollerabili e con più foga dipingeva, tanto che nell'ultimo anno di vita crea *Le bagnanti* che egli stesso considera un punto d'arrivo della sua lunga ricerca.

Nel piccolo ed eterogeneo gruppo di nuovi talenti che, agli inizi degli anni sessanta dell'ottocento sconcerta l'ambiente artistico ufficiale suscitando addirittura l'ilarità del pubblico, troviamo il determinato Renoir che, senza farsi scoraggiare da un decennio di delusioni ed insuccessi, è il maggiore promotore della prima mostra di questi ribelli che si tiene in Boulevard des Capucines nello studio messo a disposizione dal fotografo Nadar (2-4). L'etichetta di *Impressionismo* con cui si inizia ad appellare il gruppo è un esito secondario e inaspettato dell'esposizione, frutto della fantasia di Louis Leroy cui si deve una dura recensione della mostra che trae spunto dall'opera di Claude Monet *Impressione. Sole che sorge*. Il tono satirico che pervade l'articolo dal titolo "Mostra degli Impressionisti" rispecchia perfettamente l'umore dei visitatori che frequentavano la mostra soprattutto per ridere. Secondo Renoir l'unico risultato di questa mostra disastrosa è l'etichetta "impressionismo" che egli inizialmente mal sopporta ma che con il tempo accetterà, comprendendo che pur involontariamente la parola ne esprime bene l'essenza (2-4). Il grande successo arriverà per Renoir solo agli inizi degli anni novanta grazie alla retrospettiva allestita dall'amico gallerista Durand-Ruel fino alla consacrazione della Legion d'onore nel 1899 (6).

Per la sua maturazione artistica una tappa fondamentale è certamente il viaggio in Italia del 1881. Renoir sente il bisogno di vedere i quadri dei grandi maestri del passato sotto i cieli dei paesi dove essi erano vissuti, Raffaello a Roma, le pitture di Pompei a Napoli ma soprattutto Veronese, Tiepolo, Tiziano e Carpaccio a Venezia. Anch'egli rimane stregato, oltre che dall'arte, dal fascino peculiare della Laguna che restituisce in alcuni dipinti dove riesce a cogliere l'incredibile identità di aria, acqua e luce di quei luoghi, come in *Venise brouillard* (Figura 3) (2).

Questa esperienza suscita profonde emozioni (*l'inconveniente dell'Italia è che è troppo bella*), ma anche molti dubbi. Impressionista convinto del primato del colore, ora gli sembra di non possedere abbastanza la tecnica del disegno e le opere successive rivelano l'accoglimento della lezione dei maestri italiani (2, 3).

Una decina di anni dopo, verso i cinquant'anni, Renoir comincia a soffrire di un'AR già ben visibile in una foto del 1896. Proprio a causa della



Figura 3
Pierre-Auguste Renoir,
Venise brouillard,
1881.

progressione della malattia, nel 1899, su consiglio dei medici, si trasferisce a Cagnes-Sur-Mer in Costa Azzurra confidando nei benefici influssi del clima mediterraneo (6). Ma è un'illusione, a ogni episodio la situazione si aggravava, da un giorno all'altro un bastone non è più sufficiente per camminare e le mani si deformano inesorabilmente. Nel 1901 tutte le sue speranze sono riposte nelle cure termali, prima ad Aix-les-Bains poi a Bourbonne-les-Bains ma, a parte la passione per le belle vasche di marmo anti-scivolo dello stabilimento risalenti al tempo di Madame de Sévigné, anche lei malata reumatica, non ottiene alcun miglioramento (6). La minaccia di una

paralisi totale però va di pari passo con un aumento vertiginoso della sua attività. L'amico fraterno Albert André ha parlato spesso di una specie di fioritura artistica coincidente con il progredire della malattia, ogni vittoria artistica si accompagnava ad una disfatta fisica, ad un dolore in più. Nel 1911 Renoir è definitivamente costretto su una sedia a rotelle e anche le braccia cominciano a deformarsi facendogli temere il giorno in cui non avrebbe più potuto tenere il pennello. Invece dalla sua tavolozza nascono i colori più straordinari, i contrasti più audaci; come se l'amore di Renoir per la bellezza della vita, di cui non poteva più godere fisicamente, traesse energia proprio dalla sofferenza (2-4, 6). Esistono diverse fotografie dell'artista nei suoi ultimi anni che danno l'idea della sua spaventosa magrezza, del suo corpo quasi pietrificato, le mani rattappate che non potevano afferrare più nulla. Si è scritto che il pennello gli venisse legato alla mano ma il figlio precisa che non è del tutto esatto: poiché la pelle si era fatta talmente delicata che il contatto con il legno del manico gli procurava ferite, si faceva mettere un pezzo di tela nel cavo della mano e poi, con le dita deformate "abbrancava" il pennello più che tenerlo (6). Ma il braccio gli rimane saldo fino all'ultimo respiro, gli occhi di una sconvolgente precisione e la volontà indomabile.

Per poter continuare a dipingere si inventa due marchingegni geniali: un piccolo studio a vetri completamente apribili con la luce regolabile da un sistema di tendine e un cavalletto a cilindri azionato da una manovella che permetteva di avere nella giusta posizione la parte del soggetto su cui lavorare (6).

Al pittore americano Walter Pach che gli chiede cosa fosse per lui l'arte, risponde: "Deve essere indescrivibile e inimitabile... L'opera d'arte deve afferrarti, avvolgerti, trasportarti. È il modo in cui l'artista esprime la sua passione, è la corrente che sgorga da lui e ti trascina nella sua passione." (2).

Questa passione non doveva mai lasciare Renoir, anzi cresce con gli anni così come la felicità di dipingere fino all'ultimo giorno malgrado decenni di spaventose sofferenze fisiche. Muore quasi ottantenne alla fine del 1919 lasciando un'eredità universale.

A Parigi alcuni artisti respinti ai saloni ufficiali fondano il "Groupe des Artistes Indépendants" che inaugura la sua prima esposizione il 15 maggio 1884 in un edificio nei giardini delle Tuileries (2-4). Una mostra molto eterogenea in cui compare anche Georges Seurat le cui *Bagnanti ad Asnières*, realizzato a grandi pennellate piatte usando i soli quattro colori fondamentali

non mescolati fra loro, affascina talmente un altro giovane artista a sua volta presente con due opere, Paul Signac, da spingerlo ad abbracciare le medesime ricerche tecniche (7). L'unico degli impressionisti storici a gettarsi immediatamente in questa nuova avventura artistica è Guillaumin che presenta i due futuri maestri del divisionismo a Pissarro. Anch'egli ben presto individua nelle loro sperimentazioni quell'elemento costruttivo invano cercato nell'impressionismo e finisce per convertirsi allo stile *pointilliste*. Quando la monumentale tela ricoperta da un tappeto di macchioline di colore, *Una domenica pomeriggio nell'isola della Grande Jatte* di Seurat, viene esposta all'ottava e ultima mostra degli Impressionisti, nel maggio 1886, ottiene immediato successo, un *succès de scandale* direbbero i francesi, e l'autore è riconosciuto come il leader di quell'avanguardia artistica che il geniale critico Felix Fénéon battezza come neo-impressionismo (2, 7).

Il pubblico in effetti stava cominciando a stancarsi degli impressionisti puri che cercavano di catturare gli aspetti fuggevoli della luce usando il pennello in modo spontaneo e impulsivo accontentandosi della semplice osservazione all'aria aperta.

La ricerca di un fondamento scientifico dell'arte spinge gli innovatori ad applicare in modo creativo le recenti teorie della fusione ottica dei colori di Chevreul e Maxwell e a cambiare il loro modo di dipingere tipicamente contraddistinto da trame fitte di puntini.

Al gruppo dei pittori neo-impressionisti si unisce anche Henri-Edmond Cross, fin da giovane sofferente di artrite, che soggiorna a Venezia e la dipinge con grande efficacia nello stile puntinista (7).

Francese di Douai, Henri-Edmond Delacroix, che adotta lo pseudonimo Cross per non essere confuso con il celebre Eugène, ha sofferto certamente di una malattia reumatologica, probabilmente AR, e per questo si trasferisce, su consiglio del suo medico, nell'ottobre 1891 da Parigi a Cabasson e poi a Saint-Clair sulla Costa Azzurra dove ha modo di lavorare spesso a fianco dell'amico Signac che abitava nella vicina Saint-Tropez (7).

Questo spostamento a sud ha profondamente influenzato la sua arte: i colori vivaci, luminosi e gai del Mediterraneo lo spingono a usare la pennellata divisa, piccoli trattini e punti di colore, e le gradazioni del cosiddetto "impressionismo scientifico". Le sue opere divisioniste più ortodosse datano dal 1891 fino alla metà del decennio quando cerca un adattamento più libero e personale del *pointillisme*. Servendosi del colore come espressione del sentimento, cerca di svincolarsi dalle costrizioni connesse alla teoria: i punti e i tratti puntinati vengono sostituiti da pennellate più lunghe estese in tutte le direzioni. A loro volta sostituite, qualche anno dopo, da tocchi simili a tessere di un mosaico come in *Ponte di San Trovaso (Venezia)* realizzata fra il 1903 e il 1905 (Figura 4).

Durante il suo breve ma artisticamente intenso soggiorno veneziano dal 7 luglio al 12 agosto 1903, Cross realizza molti schizzi ad acquerello e disegni rimanendo realmente incantato dalla città: "Venezia è come la vita... in tut-



Figura 4

Henri-Edmond Cross,
Ponte San Trovaso
(Venezia), 1903-1905.

te le sue sfumature, dall'austera solennità alla frivolezza più superficiale. E l'architettura meravigliosamente varia e vivace è come un'estensione verso il cielo di questa vita intensa, della pienezza di vita prodotta da questi canali con i loro riflessi infiniti" (7, 8).

Come si vede, per Cross Venezia è una città assolutamente viva e vivace, che gli dà gioia nello starci e nel dipingerla, in netta controtendenza rispetto al mito decadente reso celebre dal contemporaneo Thomas Mann.

Quando ritorna in Provenza, Cross utilizza gli schizzi eseguiti a Venezia come base per una serie di tele ad olio fra le quali *Il Ponte di San Trovaso* esposto in una mostra che riscuote grande successo alla parigina Galerie Druet nel 1905 (7, 8). L'artista, che muore a soli 54 anni per un cancro probabilmente correlato all'artrite, ha svolto un ruolo decisivo nella diffusione del *Pointillisme* non fosse altro per aver introdotto a tale tecnica l'amico Henri Matisse, suo vicino di casa per un'estate (2-4, 6, 7). In seguito Matisse avrebbe superato i confini di quello stile, divenendo l'esponente di maggior spicco della corrente dei Fauves e uno dei maggiori artisti del novecento. Ma questa è un'altra storia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Galassi P. Corot in Italia. Torino: Bollati Boringheri. 1994.
2. Rewald J. La storia dell'impressionismo. Milano: Johan & Levi. 2019.
3. Guasti A, Neri F. Storia degli impressionisti. Santarcangelo di Romagna: Dix. 2016.
4. Daverio P. Il secolo lungo della modernità. Milano: Rizzoli. 2016.
5. Panush RB, Caldwell JR, Panush RS. Corot's "Gout" and "Gipsy" Girl. JAMA. 1990; 264: 1136-1138.
6. Renoir J. Renoir, mio padre. Milano: Adelphi. 2015.
7. Heenk L, Kreijn L, ed. Seurat, Van Gogh, Mondrian. Il post-impressionismo in Europa. Catalogo di mostra. Verona: Ed 24 Ore Cultura. 2015.
8. Le dernier carnet d'H.-E. Cross (III). Bulletin de la vie artistique. 1922; 13 (1 luglio): 302-304.



Termalismo e malattie reumatiche nella storia

F. Cozzi

Studiolo Senior, Università degli Studi di Padova

L'uso delle cure termali per il trattamento di numerose forme di reumatismo risale agli albori della Medicina (1).

Se già in epoca preromana l'utilizzo dell'acqua a scopo salutare, ma anche terapeutico, era ampiamente diffuso, furono i Romani ad organizzare i bagni entro strutture architettoniche costruite secondo canoni ben codificati e le Terme si diffusero quindi in Italia e nelle altre regioni dell'Impero. Fautore delle Terme in senso ludico ma anche terapeutico, Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) nel suo trattato *"Naturalis Historiae"* affermava che *"In nulla enim parte naturae maiora sunt miracula quam in thermis"*. Orazio (65-8 a.C.) in una delle sue *"Epistolae"* sottolineava che le acque delle Terme di Baia *"per le qualità sulfuree avevano fama di estirpare dai muscoli i reumi più ostinati"*.

La decadenza dell'Impero Romano e le invasioni barbariche portarono alla distruzione di gran parte delle strutture termali, come conseguenza di un vero scontro di culture, quella rozza e violenta dei barbari e quella raffinata e colta dei romani, di cui le Terme erano espressione (2).

Nel Medioevo si assistette ad una rinascita di molte Stazioni termali, ad esempio di quelle Euganee, complici gli interessi che la vicina Padova con la sua Università nutriva per l'Idrologia e per i trattamenti termali. Lo testimonia nei secoli XIV e XV una trattatistica di assoluto rilievo. Fra gli autori più insigni Giovanni Dondi dell'Orologio (1330-1388), amico di Francesco Petrarca, che scrisse *"De fontibus calidis Agri Patavini"* (3), Bartolomeo Montagnana (?-1460) autore del *"De Balneis Patavinis"* e Michele Savonarola (1385-1468) *"De Balneis et Thermis naturalibus omnibus Italiae"*.

Nel 1563 Gabriele Falloppio (1523-1562), illustre anatomico dello Studio di Padova, nel capitolo della sua *"Opera genuina omnia tam pratica quam theorica"* intitolato *"De thermalibus aquis"* affermava. *"Ottima cura è il fango: lo adoperiamo non soltanto noi, ma era in uso anche presso gli antichi, ne è testimone Plinio (...). Le malattie che ricevono giovamento dai fanghi sono molte, ma prime fra tutte sono le malattie dei nervi e delle articolazioni (...). La cura può protrarsi per una quindicina di giorni e per ogni singola applicazione è bene non superare il tempo di un'ora, a rischio di provocare l'insorgenza della febbre"* (4).

L'interesse per le cure termali rifiorì all'Università di Padova nel XVIII secolo quando fu istituita la Cattedra *"Ad exercendam medicinam practicam in thermis patavinis"*. Salvatore Mandruzzato (1758-1837) che fu uno dei titolari della Cattedra scrisse un monumentale trattato *"Dei Bagni di Abano"*, revi-

Indirizzo per la corrispondenza:

F. Cozzi
franco.cozzi@unipd.it

sione completa della materia termale sotto il profilo storico, accompagnata da numerosi dati sperimentali di tipo chimico-analitico più che clinico.

All'inizio dell'Ottocento Giovanni Maria Zecchinelli (1776-1841), incaricato dal Governo Austriaco di studiare la riorganizzazione delle cure negli Stabilimenti termali, scrisse le *“Istruzioni sanitarie e mediche per li medici assistenti delle Terme”*, proponendo un vero e proprio modello di cartella clinica termale (5). Scrisse anche un *“Saggio sull'uso medico delle Terme Padovane”*, nel quale precisò le principali indicazioni alla fangobalneoterapia per le patologie dell'apparato locomotore: *“cervicalgie, dorsaggini, lombaggini, reumatalgie articolari”* (6).

Achille De Giovanni (1838-1916), Preside della Facoltà di Medicina e Magnifico Rettore dell'Università di Padova alla fine dell'800, caposcuola della Medicina Costituzionale, scrisse anche alcuni studi su *“I fanghi di Abano”* e *“Le fangature e le acque di Abano”* (7).

Anche illustri reumatologi si sono molto occupati di cure termali.

Jacques Forestier (1890-1978), uno dei fondatori della Società Nazionale Francese di Reumatologia, fu anche direttore sanitario delle Terme di Aix-les-Bains. A lui dobbiamo la prima descrizione della DISH e l'introduzione dei sali d'oro nella terapia dell'artrite reumatoide.

William Bruce (1835-1920), che nel 1888 descrisse sul *British Medical Journal* la polimialgia reumatica, lavorò alle Terme di Strathpeffer nella Scozia orientale, molto popolari per le loro acque sulfuree (8).

Sante Pisani (1885-1957), Idrologo Medico dell'Università di Firenze e Presidente della International Society of Medical Hydrology dal 1950 al 1956, fu tra i fondatori della Società Italiana di Reumatologia ad Acqui Terme nel 1949.

Claudio Cervini (1926-2011) uno dei più illustri Reumatologi del secolo scorso, scriveva nel 1969: *“È la mancanza di un'ineccepibile documentazione dell'efficacia delle cure termali a render perplessi, più che l'ignoranza del loro preciso modus agendi”* (9).

Negli ultimi decenni alcune strutture reumatologiche italiane si sono molto dedicate allo studio del Termalismo, grazie anche alla istituzione da parte della Società Italiana di Reumatologia di un Gruppo di Studio dedicato proprio a *“Termalismo e Malattie Reumatiche”*.

Sono stati approfonditi da un lato i meccanismi d'azione dei mezzi termali, dall'altro la dimostrazione dell'efficacia delle cure nelle malattie reumatiche più frequenti, pianificando trials clinici controllati. Per quanto concerne il primo aspetto, la Scuola di Reumatologia di Padova assieme all'Istituto di Farmacologia della stessa Università ha dimostrato come l'effetto antalgico della fangoterapia sia molto dovuto alla liberazione in circolo di peptidi oppioidi dotati di uno spiccato effetto analgesico, come risposta dell'organismo allo stress termico provocato dalla applicazione del fango su gran parte della superficie corporea (10, 11). La stessa Scuola ha anche approfondito uno degli aspetti più controversi della Medicina Termale, quello degli effetti della fango-balneoterapia sull'infiammazione cronica. L'effetto anti-infiammatorio è stato dimostrato utilizzando un modello sperimentale ampiamente validato di infiammazione cronica, quello indotto nella zampa di ratto dall'iniezione dell'adiuvante di Freund, ed è stato attribuito all'azione antiedemigena di un mezzo ipertonico come il fango termale e alla rimozione di mediatori della flogosi a seguito della vasodilatazione indotta dal calore (12).

La Scuola di Reumatologia di Siena si è molto dedicata allo studio degli effetti favorevoli della fangoterapia sulla condrolisi, processo degenerativo che

sta alla base dell'osteoartrosi, chiarendo molte modificazioni favorevoli indotte dalle applicazioni di fango termale sul metabolismo di questo tessuto: riduzione di citochine infiammatorie, minor rilascio di ROS, aumento di growth factors stimolanti sintesi della cartilagine (13).

Per quanto riguarda gli effetti della fango-balneoterapia sulle più frequenti malattie reumatologiche, la Reumatologia Italiana ha dato negli ultimi due decenni numerosi contributi di rilevante importanza alla letteratura scientifica sull'argomento, che si sono aggiunti a quelli di studiosi altre Società Scientifiche che si sono dedicati a ricerche e trials sul Termalismo, in particolare Francia, Israele, Turchia, Ungheria e altri Paesi dell'Est Europeo (14-25).

A proposito dei trials clinici condotti in Italia, vanno menzionati quelli condotti dalla Scuola di Siena in alcune Stazioni Termali della Toscana in pazienti affetti dalle più frequenti localizzazioni dell'osteoartrosi, il ginocchio e la mano. Sono stati dimostrati miglioramenti significativi a breve e anche a lungo termine del dolore, degli indici funzionali e della qualità della vita (26, 27).

La Scuola di Padova ha dimostrato gli effetti favorevoli della fangoterapia delle Terme Euganee nelle principali forme di spondiloartrite, quella anchilosante, quella psoriasica e quella enteropatica (28-30). I trials sono stati condotti in gruppi di pazienti già in terapia con farmaci tradizionali (sulfasalazina) e "biologici" (inibitori del TNF), che sono andati incontro ad un miglioramento significativo del dolore articolare e alla colonna e degli indici di funzionalità e di attività della spondilite, perduranti anche nei controlli clinici a distanza. Nei pazienti con spondiloartrite psoriasica vi è stato anche una significativa riduzione delle lesioni cutanee.

Il gruppo di Studio della Società Italiana di Reumatologia su "Termalismo e Malattie Reumatiche" ha anche pianificato alla fine degli anni '90 un trial clinico controllato al quale hanno partecipato quattro Centri di Reumatologia (Cagliari, Napoli, Padova e Siena) volto ad indagare gli effetti della fangoterapia nella fibromialgia: è stato dimostrato il miglioramento significativo a quattro mesi dal ciclo di cura termale del FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) e della conta dei "tender points" (31). Più di recente la scuola di Siena ha condotto uno studio prospettico su un'ampia casistica di pazienti fibromialgiche, che ha confermato questi dati (32).

Va sottolineato che questi studi clinici hanno cercato di ovviare agli ostacoli oggettivi nella dimostrazione della reale efficacia delle cure termali: l'impossibilità di mettere in atto protocolli "in doppio cieco" con la fangoterapia, la difficoltà a controllare i pazienti a distanza dal ciclo di cura termale, l'amplificazione dell'effetto placebo dovuta alle amenità degli ambienti termali che rendeva poco attendibili i risultati osservati immediatamente dopo il ciclo di fango-balneoterapia.

I risultati ottenuti nei suddetti studi consentono di affermare che, nonostante l'avvento in Reumatologia dei farmaci "biologici" che hanno profondamente cambiato il decorso delle principali malattie reumatiche infiammatorie croniche, il ruolo delle cure termali nel trattamento dei reumatismi più diffusi non è affatto tramontato, e lo dimostrano le motivazioni seguenti:

- non è stata trovata ancora una terapia farmacologica vincente per l'osteoartrosi, e quindi i cicli periodici di fango-balneoterapia occupano ancora un ruolo di rilevante importanza nel trattamento multidisciplinare di questa malattia;
- accanto all'esercizio fisico, la balneoterapia figura in prima linea fra i trattamenti non farmacologici della fibromialgia raccomandati dall'EU-LAR;

- la fango-balneoterapia è in grado di potenziare gli effetti del trattamento farmacologico nelle spondiloartriti, consentendo una minore assunzione di FANS e quindi un risparmio di risorse.

Quest'ultimo aspetto, e cioè l'impatto favorevole sulla economia sanitaria, fa ritenere che, nonostante il periodo storico molto difficile legato alla pandemia da SARS-CoV-2, il Termalismo continuerà ad occupare un ruolo rilevante nell'armamentario terapeutico a disposizione dei Reumatologi anche nel XXI secolo.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Van Tubergen A, Van der Linden A. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 273-275.
2. Barcaro FA. *Le acque termali del Dio Apono*. Mestrino: Centro-offset. 1999.
3. Benedeck TG, Rodnan GP. Petrarch on medicine and the gout. *Bull Ist Med*. 1963; 37: 397-416.
4. Monticelli G, Garosi G. Ortopedia e terapie termali nella storia e nell'arte. *Arch Ortop Reumatol*. 1986; 99: 285-304.
5. Zecchinelli GM. *Istruzioni sanitarie e mediche per li medici assistenti delle Terme della Provincia di Padova*. Padova: Tipografia Penada. 1820.
6. Zecchinelli GM. *Saggio sull'uso medico delle Terme Padovane*. Padova: Tipografia Minerva. 1835.
7. De Giovanni A. *Le fangature e le acque di Abano*. *Gazzetta degli Ospitali*. 1897; n. 69.
8. Mowat AG. Strathpeffer Spa. Dr William Bruce and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40: 503-506.
9. Cervini C. *Le cure termali*. *Simposi di Reumatologia*. 1969; (4 Suppl.): 318-336.
10. Giusti P, Cima L, Tinello A, Cozzi F, Targa L, Lazzarin P, et al. Stresshormone, freigesetzt durch Fangotherapie. ACTH- und Beta-Endorphin-Konzentrationen unter Wärmestress. *Fortschr Med*. 1990; 108: 601-604.
11. Cozzi F, Lazzarin P, Todesco S, Cima L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath applications. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 724-725.
12. Cozzi F, Carraro M, Sfriso P, Todesco S, Cima L. Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22: 763-766.
13. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int*. 2011; 31: 1-8.
14. Forestier R, Erol-Forestier FB, Francon A. Current role for spa therapy in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2017; 84: 9-13.
15. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2000; 19: 77-82.
16. Van Tubergen A, Landewé R, Van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001; 45: 430-438.
17. Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, et al. Spa therapy in fibromyalgia: a randomized controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005; 26: 168-172.
18. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35: 283-289.
19. Franke A, Reiner L, Resch KL. Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial. *Rheumatol Int*. 2007; 27: 703-713.
20. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Francon A, Foote AM, Genty C, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 660-665.
21. Ozkurt S, Donmez A, Karagulle MZ, Uzunoglu E, Turan M, Erdogan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1949-1954.
22. Horváth K, Kulisch Á, Németh A, Bender T. Evaluation of the effect of balneotherapy in patients with osteoarthritis of the hands: a randomized controlled single-blind follow-up study. *Clin Rehabil*. 2012; 26: 431-441.
23. Kulisch A, Benkö A, Bergmann A, Gyarmati N, Horvath H, Kranicz A,

- et al. Evaluation of the effect of Lake Hévíz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014; 50: 373-381.
24. Antonelli M, Donelli D, Fioravanti A. Effects of balneotherapy and spa therapy on quality of life of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 1807-1824.
25. Karagülle M, Kardes S, Disci R, Karagülle MZ. Spa therapy adjunct to pharmacotherapy is beneficial in rheumatoid arthritis: a crossover randomized controlled trial. *Int J Biometeorol.* 2018; 62: 195-205.
26. Fioravanti A, Tenti S, Giannitti C, Fortunati NA, Galeazzi M. Short- and long-term effects of mud-bath treatment on hand osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Biometeorol.* 2014; 58: 79-86.
27. Fioravanti A, Giannitti C, Bellisai B, Iacoponi F, Galeazzi M. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. *Int J Biometeorol.* 2012; 56: 583-590.
28. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, Gava A, Ramonda R, Punzi L, et al. The effects of Spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 241-245.
29. Cozzi F, Raffener B, Beltrame V, Ciprian L, Coran A, Botsios C, et al. Effects of mud-bath therapy on synovial inflammation assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in patients with psoriatic arthritis treated with TNF inhibitors. *Joint Bone Spine.* 2015; 82: 104-108.
30. Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, Oliviero F, Dani L, Sfriso P, et al. Mud-bath treatment in spondylitis associated with inflammatory bowel disease - a pilot randomized clinical trial. *Joint Bone Spine.* 2007; 74: 436-439.
31. Fioravanti A, Perpignano G, Tirri G, Cardinale G, Giannitti C, Lanza CE, et al. Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 1157-1161.
32. Fioravanti A, Manica P, Bortolotti R, Cevenini G, Tenti S, Paolazzi G. Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 2203-2212.



Le malattie reumatologiche come modelli di primo impiego di farmaci innovativi

R. Caporali^{1,2}, G. Maioli^{1,2}

¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;

²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

■ INTRODUZIONE

Le malattie reumatologiche sono un gruppo di affezioni acute, subacute e croniche, a carico dell'apparato locomotore ma che nella maggior parte dei casi sono gravate da un interessamento sistemico che può potenzialmente coinvolgere ogni sistema o apparato durante il naturale decorso della patologia. Alla base dell'estrinsecazione di tali manifestazioni vi è l'attività aberrante e disregolata del sistema immunitario innato e adattativo che determina l'iperattivazione di una gran quantità di cellule immunitarie, e la produzione di svariate molecole ad azione prevalentemente pro-infiammatoria, responsabili del danno locale e sistemico. Alcune malattie reumatologiche, tra cui senza dubbio l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico (LES) hanno costituito, in particolar modo dalla seconda metà del secolo scorso con lo sviluppo delle conoscenze in ambito immunologico, dei veri e propri modelli che hanno contribuito, spesso in maniera determinante, alla scoperta dei meccanismi fisiopatologici alla base delle malattie infiammatorie immunomediate e delle relative strategie terapeutiche. In questo articolo verranno esaminate le principali terapie farmacologiche le cui prime sperimentazioni e applicazioni sono avvenute in ambito reumatologico ma il cui impiego è stato successivamente esteso ai più svariati campi della medicina.

■ FARMACI DI PRIMO IMPIEGO IN REUMATOLOGIA E BREVE EXCURSUS STORICO

Negli ultimi 30 anni, sia gli obiettivi che i risultati della terapia dell'AR sono cambiati profondamente, grazie soprattutto agli enormi progressi nella comprensione della patogenesi della malattia. Fino alla prima metà del 20° secolo, la terapia dell'AR si basava essenzialmente sull'utilizzo di farmaci e rimedi sintomatici tra cui i salicilati (da cui ebbero origine i FANS), gli analgesici (come gli oppioidi), il riposo e le terapie fisiche e termali. I primi segnali di speranza verso la scoperta di farmaci in grado di modificare il naturale decorso della malattia, arrivarono, con i risultati ottenuti con l'impiego dei sali d'oro nel 1929 (1), ma l'impatto più determinante arrivò senza dubbio con la scoperta del cortisone nel 1949.

Fu proprio un reumatologo, il dottor Philip Showalter Hench, a determinare la scoperta grazie ai suoi studi sui pazienti affetti da AR. Già negli anni '20 infatti egli aveva ipotizzato che alcune manifestazioni sistemiche dell'AR

Indirizzo per la corrispondenza:

R. Caporali
roberto.caporali@unimi.it

fossero dovute alla carenza di una sostanza ormonale surrenalica, che denominò sostanza X e che ricercò assiduamente fino al 1936 quando i professori di chimica Edward Calvin Kendall e Tadeusz Reichstein, con i quali Hench collaborava, isolarono e caratterizzarono i vari ormoni della corteccia surrenalica, tra cui il cortisone (2). Fu così che Hench intraprese i primi tentativi terapeutici scegliendo come sua prima paziente Mrs. Gardner, 29 anni, affetta da AR erosiva, costretta in carrozzina a causa dell'attività di malattia. Dopo la prima iniezione di 50 mg, le furono somministrati altri 100 mg/die per quattro giorni, al termine dei quali Mrs Gardner fu in grado di camminare sulle sue gambe fuori dall'ospedale. Gli effetti positivi del trattamento furono confermati su altri 15 pazienti. Il 13 aprile 1949, in occasione del meeting settimanale presso la Mayo Clinic, Hench comunicò e dimostrò, tramite filmati che mostravano i pazienti prima e dopo la terapia, i primi risultati della sua sperimentazione suscitando una reazione di assoluto clamore (3). Nel 1950 Hench, Kendall e Reichstein, ottennero il premio Nobel per la medicina e diedero avvio ad una grande ondata di entusiasmo nei confronti della terapia cortisonica che venne applicata praticamente in qualunque ambito e disciplina medica, molto spesso anche dove non strettamente necessario.

Tabella I - Principali indicazioni e applicazioni dei corticosteroidi in medicina.

Pneumologia e allergologia	Asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, anafilassi, orticaria, angioedema, rinite, polmonite, sarcoidosi, interstiziopatia
Dermatologia	Dermatite da contatto, pemfigo volgare, psoriasi
Endocrinologia	Insufficienza surrenalica, iperplasia surrenalica congenita
Gastroenterologia	Malattie infiammatorie intestinali croniche, epatiti autoimmuni
Ematologia	Anemia emolitica, leucemia, linfoma, porpora trombotica trombocitopenica
Reumatologia	Artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, polimiosite, dermatomiosite, polimialgia reumatica, sarcoidosi, vasculiti, malattia IgG4 correlata
Oftalmologia	Uveite, cheratocongiuntivite
Altro	Trapianto d'organo, sindrome nefrosica, edema cerebrale, sclerosi multipla, neuromielite ottica

Tali risultati furono un importante stimolo per la ricerca e l'applicazione di ulteriori terapie tra cui la sulfasalazina, gli antimalarici, la ciclosporina e l'azatioprina, i cui effetti positivi sulla malattia, indussero ottimisticamente a coniare il termine di *disease-modifying anti-rheumatic drugs* o DMARDs (4). Tra questi, la sulfasalazina, sintetizzata durante la seconda guerra mondiale, nacque dall'ipotesi della reumatologa svedese Nanna Svartz, sostenitrice dell'eziologia batterica dell'AR, la quale credè un prodotto di fusione tra un salicilico (all'epoca ampiamente utilizzato come sintomatico nell'AR) e un sulfamidico (5). Il farmaco si dimostrò successivamente più efficace per il trattamento della colite ulcerosa e del morbo di Crohn, mentre il suo utilizzo in AR rimane attualmente limitato alle terapie di combinazione.

Gli antimalarici invece hanno una storia sensibilmente più lunga e, come è facile intuire, nascono come trattamento per la malaria intorno al XVII secolo e vengono impiegati per la prima volta in ambito reumatologico nel 1894 da J. F. Payne per la cura del lupus eritematoso sistemico (LES) subacuto e discoide (6) e solo nel 1951 nell'AR quando si osservò che la mepacrina (un chinolo-

nico) fosse efficace non solo sulle manifestazioni cutanee del LES, ma anche su quelle articolari (7).

Solo a partire dagli anni '50 cominciò a delinearsi il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi delle malattie reumatologiche e di conseguenza il razionale dell'utilizzo dei farmaci immunodepressori. In quegli anni un gran numero di farmaci elaborati in ambito oncoematologico, furono presi in prestito ed impiegati per la terapia dell'AR e del LES, tra cui alcuni li ritroviamo ancora oggi come valide opzioni terapeutiche (es. ciclosporina, ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetile) (1).

La terapia mirata - i farmaci biologici

Alla fine degli anni '90 si entrava in nuova era per la reumatologia grazie all'introduzione della terapia mirata ("targeted"). Nei due decenni precedenti una fervente attività di ricerca iniziava a far luce sui complessi meccanismi fisiopatologici alla base della risposta infiammatoria e del danno strutturale dell'AR ed in particolare sulla vasta rete di mediatori molecolari e cellulari responsabili. Allo stesso tempo i progressi nella tecnica del DNA ricombinate contribuirono largamente allo sviluppo dei cosiddetti "farmaci biologici". Questi farmaci comprendono anticorpi monoclonali (MoAb) e proteine geneticamente ingegnerizzate dirette ad antagonizzare citochine o molecole di superficie cellulare direttamente coinvolte nei processi infiammatori.

TNF α

Il lungo percorso di questa nuova era farmacologica ebbe inizio nel 1975, anno in cui furono descritti per la prima volta in letteratura, sia la molecola TNF α (8) sia la tecnologia dell'ibridoma, ovvero il metodo per la produzione degli anticorpi monoclonali (9). TNF fu identificata come una delle prime citochine a comparire a livello ematico a seguito di insulti o stress, secreta prevalentemente da macrofagi e monociti, ma anche da altre cellule immunitarie quali neutrofilo, linfociti T, natural killer (10). Negli anni '80 e '90 fu ipotizzato il ruolo del TNF in diverse condizioni patofisiologiche e di particolare rilievo furono le sperimentazioni portate avanti da Marc Feldmann e Ravinder Maini i quali, a partire dal 1983, focalizzarono le proprie ricerche sul ruolo delle citochine nell'AR (11). I due scienziati, in collaborazione con il loro gruppo di studio, dapprima evidenziarono la presenza di elevati livelli di citochine pro-infiammatorie (TNF, IL1, IL6, interferon γ [IFN γ], *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF]), nel liquido e nel tessuto sinoviale dei pazienti con AR, e successivamente dimostrarono che il blocco del TNF (*in vitro* su colture sinoviali) determinava l'inibizione di tutte le altre portando per la prima volta ad ipotizzare il concetto della cascata infiammatoria nell'AR, di cui il TNF sarebbe all'origine (12). Nel 1992, l'infliximab, un MoAb chimerico anti-TNF α , prima noto come cA2, fu impiegato per la prima volta nei pazienti affetti da AR con risultati sorprendenti nella risposta clinica e sierologica (13), aprendo la strada agli studi randomizzati e controllati che ne portarono all'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) come terapia di induzione e di mantenimento nell'AR nel 1999. Vale la pena menzionare il primo studio controllato randomizzato (RCT) di fase II condotto proprio dal gruppo di studio di Feldmann e Maini nel 1994 a Londra su 73 pazienti che dimostrò una risposta clinica nel 61% dei pazienti trattati con infliximab rispetto all'8% dei pazienti in placebo (14). Grazie alle loro preziose scoperte, Feldmann e Maini, sono stati insigniti nel 2003 del premio Albert Lasker per la ricerca medica clinica.

Nonostante gli studi iniziali di “proof-of-concept” dell’inibizione del TNF α con cA2 furono condotti nell’AR, la prima approvazione ufficiale arrivò il 24 Agosto 1998 per il morbo di Crohn per la terapia di induzione nelle forme gravi non responsive ai trattamenti convenzionali. L’approvazione per la terapia di mantenimento è stata stabilita nel 2003.

Lo sviluppo dell’infliximab è stata dunque una vera pietra miliare per la medicina in generale e per la farmacoterapia in ambito reumatologico in particolare. È stata la prima evidenza di efficacia e sicurezza della terapia mirata (“targeted”), in uno scenario dove le terapie convenzionali in uso erano immunosoppressori e cortisonici, associati ad efficacia limitata e scarsi profili di sicurezza. Tra il 2003 e il 2006 infliximab ha ottenuto l’approvazione per la spondilite anchilosante, l’artrite psoriasica, la psoriasi, la rettocolite ulcerosa (RCU), il morbo di Crohn pediatrico e, nel 2011, per la RCU pediatrica. Oltre alle indicazioni approvate, infliximab è stato testato in numerose altre patologie caratterizzate da un incremento dei valori di TNF α , come ad esempio l’asma, la sclerosi multipla, alcune condizioni infettive e neoplastiche, le malattie cardiovascolari (15).

Il secondo anti-TNF α sperimentato ed approvato per l’AR (nel 1999) fu etanercept, una proteina derivante dalla fusione tra il recettore solubile per il TNF α , prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante, e la porzione Fc di una immunoglobulina umana. Nel 2002 arrivava l’approvazione di adalimumab, il primo anticorpo completamente umano ad essere autorizzato per uso clinico, ottenuto mediante tecniche di *phage display* (16), seguito nel 2009 da golimumab, ottenuto mediante la tecnologia dei topi transgenici (17). Infine il certolizumab pegol, approvato nel 2009, è un frammento Fab ricombinante coniugato ad una catena di polietilen glicole (PEG) (18).

Gli anti-TNF α non furono però i primi anticorpi monoclonali ad essere studiati in ambito reumatologico. I primi moAb erano rivolti contro l’antigene CD4, un marcatore di superficie dei linfociti T, identificati nel 1975 come quelli maggiormente rappresentati negli infiltrati reumatoide. La sperimentazione su modelli animali di artrite fu avviata nel 1985 (19) e sull’uomo nel 1987 (20) con risultati inizialmente promettenti, non confermati in studi a lungo termine.

Interleuchina 1

Oltre al TNF α , una citochina di fondamentale rilievo nella patogenesi dell’AR e di molte altre malattie autoimmuni, ma soprattutto autoinfiammatorie, è l’interleuchina (IL) 1, la cui scoperta fu tra le più precoci e significative. Negli anni ’40 alcuni studiosi ipotizzarono che la febbre fosse indotta da un fattore solubile, denominato inizialmente “piressina”, successivamente *granulocyte, leukocytic, endogenous pyrogen, lymphocyte activation factor* e infine, nel 1979, IL1. L’azione pro-infiammatoria dell’IL1 è stata ampiamente confermata dagli studi sulla patogenesi dell’AR, sia in modelli animali sperimentali sia in ambito clinico. In modelli animali caratterizzati da una iperproduzione di IL1 si osservarono delle alterazioni istopatologiche a carico della cartilagine e della membrana sinoviale, molto simili a quelli dell’AR (21). Fu dimostrato inoltre che l’IL1 era in grado di stimolare la differenziazione e l’attività degli osteoclasti contribuendo attivamente al danno osteo-cartilagineo dell’AR (22). Con l’evidenza che il blocco dell’IL1 in modelli murini con artrite indotta da collagene, fosse efficace nel prevenire il danno osseo e cartilagineo (23), si aprì la strada per la sperimentazione sull’uomo che in breve tempo portò all’approvazione (nel 2001 negli USA, nel 2003 in Europa) di anakinra per l’AR moderata-grave non responsiva ad almeno un DMARD convenzionale

(24, 25). Anakinra è la forma ricombinante dell'*IL1 receptor antagonist* (IL1-Ra), ottenuta grazie all'aggiunta di una metionina N-terminale alla proteina nativa (26). Altri farmaci in grado di bloccare l'IL1 sono stati sviluppati successivamente: rilonacept, una proteina di fusione costituita dalla regione Fc di una IgG1 umana e dal recettore dell'IL1, e il canakinumab, un MoAb IgG1 con azione mirata contro l'IL1 β .

La possibilità di bloccare selettivamente l'azione dell'IL1 inizialmente dimostrata nell'AR, ha permesso nel corso degli ultimi due decenni di svelare il ruolo fisiopatologico di questa citochina in svariate altre patologie a matrice autoimmunitaria, autoinfiammatoria, e non solo (Tabelle II e III). In ambito immunoreumatico le principali indicazioni comprendono le malattie autoinfiammatorie quali le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) e l'artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico, ma l'inibizione dell'IL1 è stata sperimentata in molte altre condizioni tra cui il diabete mellito di tipo I e II, la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, i tumori (27, 28). Il canakinumab trova impiego, dal 2013 in Europa, anche per il trattamento dell'artrite gottosa.

Tabella II - Impiego off-label di anakinra nelle malattie infiammatorie. Modificato da Cavalli et al. 2018 (27).

Anakinra
<i>Malattie infiammatorie sistemiche ereditarie</i>
Febbre mediterranea familiare (approvazione EMA), TRAPS, PAPA, DIRA (approvazione FDA), sindrome di Blau/artrite granulomatosa, deficit di mavalonato chinasi/sindrome da iper-IgD, sindrome di Majeed
<i>Malattie infiammatorie sistemiche e locali non ereditarie</i>
Sindrome di Schnitzler, sindrome di Behçet, amiloidosi secondaria, porpora di Schonlein Henoch, pericardite idiopatica ricorrente, malattia di Still dell'adulto (approvazione EMA), sindrome da attivazione macrofagica, sindrome di Sweet/dermatosi neutrofila, malattia di Erdheim-Chester/istiocitosi, pFAPA, malattia di Castleman multicentrica, SAPHO, malattia di Kawasaki.

Tabella III - Studi clinici sull'impiego del canakinumab per indicazioni non reumatiche.

Indicazione	Fase di sperimentazione
Diabete mellito II	Fase II e III
Rischio CV	Fase III
Adenocarcinoma polmonare	Fase II e III
Adenocarcinoma pancreatico	Fase I
Carcinoma a cellule renali	Fase I
Sindrome mielodisplastica e leucemia mielomonocitica	Fase II
Distrofia muscolare di Duchenne	Fase I e II

Interleuchina 6

Un'altra entusiasmante scoperta che ha contribuito negli stessi anni ad ampliare da un lato le conoscenze sulle patologie immunomediate, dall'altro l'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici reumatologi, è stata l'IL6, il suo sistema recettoriale (IL6-R) e i relativi meccanismi di trasduzione del segnale. L'IL6 è una citochina pleiotropica con un ampio range di attività biologiche nella regolazione del sistema immunitario, nell'ematopoiesi, nell'in-

fiammazione e nell'oncogenesi. Poco dopo la sua scoperta, avvenuta tra gli anni '60 e '70, si evidenziò come il tessuto sinoviale dei pazienti con AR era in grado di produrre costitutivamente una gran quantità di IL6 e di IL6R (29). Lo stesso venne evidenziato a distanza di breve tempo nel siero dei pazienti con la malattia di Castleman, una malattia mieloproliferativa caratterizzata da linfadenopatia massiva e sintomi infiammatori sistemici quali febbre, anemia, rialzo degli indici di flogosi e ipergammaglobulinemia (30). Queste scoperte portarono alla realizzazione di un MoAb umanizzato che fosse in grado di inibire il legame dell'IL6 all'IL6R e allo stesso tempo di neutralizzare i recettori solubili. Tocilizumab, il primo anticorpo anti-IL6R fu approvato in Giappone nell'Aprile 2008, in Europa nel Gennaio 2009, in USA nel Gennaio 2010. La sua prima applicazione clinica fu su un paziente con malattia di Castleman (31), cui seguirono, nel 2000, le prime sperimentazioni nei pazienti affetti da AR (32) i cui risultati promettenti indussero l'avvio di trial clinici randomizzati controllati su larga scala (33). Tocilizumab dimostrò di migliorare l'attività di malattia dell'AR secondo parametri clinici, sierologici e radiologici, sia in combinazione con il methotrexate che in monoterapia (34). Attualmente il tocilizumab trova indicazione, oltre che per l'AR e la malattia di Castleman, anche per l'artrite idiopatica giovanile sistemica e poliarticolare, l'arterite gigantomucosa e l'interstiziopatia associata a sclerosi sistemica. Gli studi condotti nei pazienti affetti da spondilite anchilosante e artrite psoriasica non hanno fornito evidenze di efficacia clinica (35), mentre nel lupus eritematoso sistemico si è osservato un miglioramento delle manifestazioni articolari e una riduzione della produzione di auto-anticorpi non associato però ad un significativo beneficio clinico (36, 37). Un ulteriore ambito di impiego dell'inibizione dell'IL6, per il quale il tocilizumab è stato approvato dall'FDA nel 2017 e dall'EMA nel 2018, è la sindrome da rilascio citochinico (CRS) secondario alla terapia con cellule T CAR (*chimeric antigen receptor*) nell'ambito della terapia genica anti-tumorale. La CRS può presentarsi fino al 70% dei pazienti sottoposti a terapia con cellule T CAR e si manifesta con cefalea, febbre, brividi, sintomi gastrointestinali, dispnea, ipotensione, tachicardia, e in molti casi può essere fatale. L'evidenza di elevati livelli di proteina C reattiva, ferritina, IL6 e IL 10 nel siero di questi pazienti ha indotto alcuni medici ad impiegare il tocilizumab con buoni risultati (38, 39). Dall'analisi retrospettiva di questi case reports è arrivata l'approvazione del tocilizumab per la CRS indotta dalla terapia con cellule CAR T (40).

La co-stimolazione linfocitaria

Tra le numerose cellule immunitarie implicate nella patogenesi dell'AR così come di molte altre malattie immunomediate, emergono senza dubbio i linfociti T, la cui attività è strettamente regolata da segnali stimolatori, mediati dal TCR (*T Cell Receptor*) a seguito del legame con l'antigene presentato dalla cellula presentante l'antigene, e da segnali co-stimolatori da cui dipende l'effettiva attivazione (mediata dal legame di CD28 con le molecole CD80/CD86/B7-H2) o inibizione (mediata dal CTLA-4) (41). Tale sistema è alla base della tolleranza immunologica ed eventuali interazioni possono contribuire allo sviluppo di condizioni autoimmuni o neoplastiche. All'inizio degli anni '90 un gruppo di studiosi americani sviluppò una proteina di fusione costituita dal legame di una molecola umana di CTLA-4 con la porzione Fc di un IgG1 umano (CTLA-4-Ig, abatacept) che, al pari del CTLA-4 nativo, aveva un'alta affinità per le molecole CD80 e CD86, ed era in grado di bloccare la co-stimolazione da parte del CD28 e dunque di inibire l'attivazione e la proliferazione dei lin-

fociti T *in vitro*, nonché la produzione di TNF α , interferon-gamma e IL-2 (42). La somministrazione del CTLA-4-Ig a modelli murini con artrite collagene-indotta fu in grado di prevenire l'insorgenza dell'artrite dimostrando che il blocco della co-stimolazione delle cellule T *in vivo* era in grado di inibire l'attivazione delle cellule T autoreattive (43). I numerosi trials clinici che seguirono, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei pazienti affetti da AR (44) per la quale l'abatacept ha ricevuto l'approvazione negli USA nel 2005 e in Europa nel 2007. Il farmaco è altresì autorizzato per l'AIG poliarticolare e l'artrite psoriasica. La possibilità di bloccare le cellule autoreattive ne determinò l'avvio della sperimentazione in trapiantologia, ambito nel quale abatacept fallì per un blocco solo parziale delle cellule T in modelli animali di trapianto renale (45). Da questa esperienza ebbe origine una proteina CTLA-4-Ig di seconda generazione, belatacept, che differisce da abatacept per soli due aminoacidi ma che vanta una potenza *in vitro* 10 volte maggiore (45). Belatacept, testato con successo in studi clinici si fase II e III, è stato approvato nel 2011 in USA per la profilassi del rigetto nei trapianti di rene (46).

Mentre si delineavano le basi e il razionale per il blocco della co-stimolazione dei linfociti T, quasi contemporaneamente, a distanza di pochi anni, si andava sviluppando l'ipotesi di sfruttare in senso agonistico la co-stimolazione linfocitaria in un contesto completamente diverso, quello oncologico. Nel 1996 la prima evidenza su modelli animali che il blocco del CTLA-4 determinasse il rigetto del tumore e la stimolazione di una risposta immunitaria anti-tumorale (47), pose le basi per lo sviluppo di due MoAb umanizzati anti-CTLA-4, tremelimumab e ipilimumab. Il primo fallì nel raggiungere gli outcome dei trial clinici, ma il secondo, ipilimumab, fu approvato nel 2011 in USA e nel 2013 in Europa per la terapia dei pazienti adulti con melanoma in stadio avanzato segnando una data storica per l'immunoterapia oncologica, essendo il primo farmaco a raggiungere un risultato clinico significativo in termini di sopravvivenza per questi pazienti (48), e il primo tra i farmaci oggi noti come inibitori dei checkpoint immunitari.

GM-CSF

Più recentemente è stato identificato un nuovo target terapeutico, il fattore stimolante le colonie dei granulociti-macrofagi, il GM-CSF, un fattore di crescita ematopoietico ma allo stesso tempo una citochina implicata nello sviluppo di diverse patologie infiammatorie e autoimmuni (49). A seguito di diverse evidenze precliniche, *in vitro* e su modelli animali, la sperimentazione con MoAb rivolti ad antagonizzare il GM-CSF e il suo recettore (GM-CSFR) è stata avviata nei pazienti con AR con risultati più che promettenti (50). Tra questi, mavrilimumab (CAM-3001) e otilimab (MOR-103), rispettivamente un anti-GM-CSFR e un anti-GM-CSF hanno già superato le prime fasi di studio e si attendono ulteriori sviluppi (NCT03980483, NCT04134728, NCT04333147). Sempre in ambito reumatologico, altri programmi sperimentali stanno valutando l'efficacia e la sicurezza dell'inibizione del GM-CSF nella spondilite anchilosante, nello specifico gimsilumab (NCT04205851) e namilumab (NCT03622658), e nella arterite gigante-cellulare con il mavrilimumab (NCT03827018).

Interleuchina 17

Peculiare invece è il percorso che ha portato allo sviluppo dei farmaci anti-IL17. L'IL17 è una citochina che esercita un'azione protettiva nei confronti di agenti batterici e funghi extracellulari ma che, prodotta in eccesso,

contribuisce ad uno stato di infiammazione cronica che si associa allo sviluppo di svariate patologie autoimmuni (51). La sua scoperta risale al 1993 quando venne identificata con il nome di *human cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8* (CTLA8), poi rinominata IL17 nel 1995 (52). La bioattività della citochina nell'uomo è stata dimostrata osservando che i sinoviociti dei soggetti con AR producevano IL6 e IL8 in risposta all'IL17 (53). Furono così avviati gli studi che svelarono l'esistenza di una "famiglia IL17" costituita da molti membri che includono citochine pro-infiammatorie (IL17A, IL17F, IL17B, IL17C, IL17D), anti-infiammatorie (IL17E nota anche come IL125), complessi recettoriali (IL17RA-E) e un nuovo sottotipo di cellula T helper (Th), la Th17, anch'essa isolata per la prima volta dalla sinovia di pazienti con AR (54). L'interesse nei confronti di questa nuova famiglia si è rapidamente diffuso permettendo di individuarne il ruolo in molte altre malattie infiammatorie immunomediate quali la psoriasi, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, ma anche le malattie infiammatorie intestinali, la sclerosi multipla, l'asma. Sono state quindi sviluppate strategie terapeutiche mirate per antagonizzare l'IL17, tra cui MoAb anti-IL17A/F (bimekizumab), anti-IL17A (secukinumab, ixekizumab), anti-IL17RA (brodalumab). Ad oggi secukinumab e ixekizumab sono registrati per il trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante mentre gli studi condotti sull'AR hanno prodotto risultati troppo eterogenei per ottenerne l'approvazione (55).

Interleuchina 12/23

In maniera similare, l'AR è stata un modello di sperimentazione che ha contribuito alla scoperta del complesso meccanismo regolatorio tra l'IL12 e l'IL23, in particolare nel distinguere tra il ruolo pro-infiammatorio dell'IL23, mediato a sua volta dalla produzione dell'IL17, ed il ruolo protettivo dell'IL12 tramite l'attivazione dei Th1 e la produzione di IFN γ (56). Gli sviluppi successivi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato una maggior efficacia delle terapie mirate all'inibizione dell'IL12/23 in ambito dermatologico e gastroenterologico che hanno portato alla registrazione dell'ustekinumab, un MoAb rivolto contro la subunità p40 dell'IL12 e dell'IL23, per la psoriasi (e l'artrite psoriasica), il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa. Ulteriori progressi sono attesi con l'introduzione dei MoAb mirati contro la subunità p19 dell'IL23 che non determina l'inibizione contemporanea dell'IL12. Alcuni di questi sono già in commercio con l'indicazione per la psoriasi (tildrekizumab) e l'artrite psoriasica (guselkumab), altri sono in via di sperimentazione (es. risankizumab, brazikumab, mirikizumab) (57, 58).

Fin dentro la cellula - le piccole molecole

Nell'ultimo decennio ulteriori progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici e delle vie molecolari alla base dei processi infiammatori e autoimmuni, hanno spostato l'attenzione degli studiosi dall'ambiente extracellulare, dove i farmaci biologici ad azione anti-citochinica hanno il loro campo di azione, all'ambiente intracellulare ed in particolar modo alle vie di trasduzione del segnale attivate dall'interazione tra le citochine e i loro specifici recettori transmembrana sulle cellule immunitarie. Un ampio numero di molecole tra cui gli interferoni (IFN α , β , γ), fattori di crescita (EPO, TPO, GM-CSF) e di citochine infiammatorie (tra cui IL6, IL2, IL4, IL12, IL23) agiscono legandosi ai recettori di tipo I e II che tramettono il segnale tramite il pathway JAK-STAT, costituito dalle proteine Janus chinasi (JAKs) e le proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione (STATs). I primi svi-

luppi in questa direzione sono stati portati avanti in ambito oncoematologico con l'individuazione della prima "piccola molecola" diretta a inibire l'azione enzimatica del JAK1 e JAK2, il ruxolitinib, attualmente approvato in USA per le sindromi mieloproliferative e per la *graft-versus host disease* (59). Ben presto gli inibitori delle Janus chinasi sono diventati parte dell'armamentario farmacologico reumatologico andando a colmare, almeno in parte, alcuni degli *unmet needs* ancora aperti, nonostante gli incredibili progressi ottenuti con i farmaci biologici (60). Lo studio di queste "piccole molecole" è in continua evoluzione sia per quanto concerne i farmaci testati che per le indicazioni terapeutiche, e ha attualmente portato allo sviluppo e alla commercializzazione di quattro JAK inibitori (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib) ma molti altri sono in fase di sperimentazione. Grazie alla loro capacità di inibire l'azione di svariate citochine anti-infiammatorie contemporaneamente e di alterare la risposta immunitaria sia innata che adattativa, i campi di applicazione sono potenzialmente infiniti (61).

I JAK inibitori non sono comunque le prime piccole molecole ad impiego reumatologico. Apremilast, un inibitore dell'enzima fosfodiesterasi (PDE) 4, è in uso sin dal 2014 negli USA (dal 2015 in Europa) per l'artrite psoriasica e per la psoriasi a placche moderata e grave. Le PDE costituiscono una famiglia di enzimi (PDE 1-11) che differiscono per sequenza aminoacidica, distribuzione tissutale e risposta ai trattamenti farmacologici. L'inibizione della PDE4, le cui prime applicazioni furono introdotte per la terapia dell'asma con la teofillina dalla fine dell'800, ha dimostrato di determinare, tramite l'incremento dei livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP), la riduzione dell'espressione di svariate citochine pro-infiammatorie, tra cui TNF, IL2, IL12, IL23 e IL17, e di inibire l'attività di cellule immunitarie quali linfociti T, macrofagi, basofili (62). Apremilast si è dimostrato efficace e sicuro in ambito clinico, in particolare per il trattamento delle manifestazioni cutanee, grazie alla capacità di ridurre gli infiltrati infiammatori a carico di derma e epidermide (63).

■ APPLICAZIONE DEI FARMACI INNOVATIVI IN ALTRE BRANCHE E DISCIPLINE

Gastroenterologia

La terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), nello specifico il morbo di Crohn (MC) e la rettocolite ulcerosa (RCU), si basa sull'utilizzo nelle forme non complicate di farmaci ad azione anti-infiammatoria come il cortisone, gli aminosalicilati (5-ASAs) tra cui la già menzionata sulfasalazina e la mesalazina, gli immunosoppressori (es. azatioprina/6-mercaptopurina, methotrexate) e infine i farmaci biologici. Gli anti-TNF α , l'infliximab in primis, hanno rappresentato anche in ambito gastroenterologico una vera e propria rivoluzione e rappresentano i farmaci di prima linea nella malattia moderata-grave (certolizimab pegol per il MC, golimumab per la RCU, infliximab e adalimumab per entrambe). Altri target terapeutici sono stati presi di mira tra cui le molecole di adesione (vedolizumab e natalizumab, anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina) e altre interleuchine (ustekinumab, anti-IL12/23). Di recente anche gli inibitori delle JAK hanno dimostrato di essere delle valide opzioni terapeutiche. Tofacitinib ha già ricevuto l'approvazione per la terapia dei pazienti con RCU moderata-grave (64) senza però dimostrare risultati convincenti negli studi di induzione e mantenimento di fase II sul MC (65). Al contrario, filgotinib e upadacitinib, gli inibitori selettivi per JAK1, si sono dimostrati

efficaci negli RCT di fase II nei pazienti con MC (66, 67) e sono attualmente in corso gli studi di fase III (NCT02914561, NCT03345836, NCT03345849).

Oltre ai successi terapeutici vale la pena ricordare anche alcuni tentativi fallimentari che comunque hanno contribuito ampiamente alle scoperte successive. Nel 1995 fu evidenziata un'elevata concentrazione sierica di IL6 e IL6-R nei pazienti con MC (68). Venne dunque intrapreso uno studio RCT di fase II con tocilizumab che evidenziò una notevole efficacia del farmaco: l'80% dei pazienti trattato con tocilizumab, contro il 31% dei pazienti in placebo, raggiunse l'endpoint primario (69). Purtroppo si evidenziò una più alta occorrenza di perforazioni intestinali nel gruppo di trattamento che ne impedì sviluppi futuri ma che contribuì a comprendere il ruolo dell'IL6 nell'omeostasi dell'epitelio intestinale (69).

Dermatologia

Dermatologi e reumatologi hanno molto da condividere nella pratica clinica quotidiana. Praticamente tutte le patologie reumatologiche hanno almeno una manifestazione cutanea, talvolta la prima a rendersi evidente nello sviluppo della patologia stessa. Svariate terapie, già in uso in reumatologia, sono state impiegate, con risultati più o meno soddisfacenti, in ambito dermatologico. Le indicazioni da scheda tecnica attualmente sono per la psoriasi (infliximab, etanercept e adalimumab) e per la idrosadenite suppurativa (adalimumab) ma numerose sono le condizioni dermatologiche in cui i bDMARDs sono impiegati "off-label" (Tabella IV). Anche per quanto riguarda i JAK inibitori le potenzialità di impiego sono svariate, molte in via di sperimentazione (Tabella V).

Neurologia

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune cronica demielinizante che colpisce il sistema nervoso centrale. Fino al 2010 la terapia per la forma recidivante-remittente prevedeva solo l'utilizzo di farmaci iniettivi, tra cui l'IFN β , il glatiramer acetato, il natalizumab. Nel 2010 è stato approvato il primo farmaco orale, il fingolimod, seguito nel 2012 (in USA, nel 2013

Tabella IV - Impiego off-label in dermatologia dei bDMARDs di primo impiego in reumatologia.

Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Secukinumab	Anakinra
Pioderma gangrenosum	Sarcoidosi	Sarcoidosi	Pitiriasis rubra pilaris	Pioderma gangrenosum
Sarcoidosi	Idrasadenite suppurativa	Pioderma gangrenosum	Idrasadenite suppurativa	Idrasadenite suppurativa
Necrobiosis lipoidica diabetorum	Piodrma gangrenosum	Pitiriasis Rubra Pilaris	Dermatite Atopica	
Idrasadenite suppurativa	Necrobiosis lipoidica diabetorum	Lichen Planus	Lupus discoide	
Sindrome di Sweet	Dermatite Atopica	Alopecia Areata	Pioderma gangrenosum	
Dermatite Atopica	Necrolisi Epidermica Tossica			
Pitiriasis Rubra Pilaris				
Lichen Planus				
Necrolisi Epidermica Tossica				

Tabella V - JAK inibitori di prima e seconda generazione e in loro livello di sperimentazione delle malattie dermatologiche.

Farmaco	Generazione	Target	Stato	Malattia dermatologica
Tofacitinib	1 ^a	JAK3, JAK1, JAK2	Approvato EMA e FDA In attesa di approvazione Fase II	Artrite psoriasica Psoriasi Alopecia areata
Ruxolitinib	1 ^o	JAK1, JAK2	Approvato FDA Fase II Fase II Fase II Fase II	Graft-versus-host-disease Alopecia areata Vitiligo Psoriasi Dermatite atopica (topico)
Baricitinib	1 ^a	JAK1, JAK2	Fase II Fase II Approvato EMA	Graft-versus-host-disease Psoriasi Dermatite atopica
Upadacitinib	2 ^a	JAK1	Approvato EMA Fase II	Artrite psoriasica Dermatite atopica
Itacitinib	2 ^a	JAK1, JAK2	Fase II Fase II	Psoriasi Prurito
PF-06651600	2 ^a	JAK3	Fase II	Alopecia areata
PF-06700841	2 ^a	JAK1, TYK2	Fase II Fase II	Psoriasi Alopecia areata
BMS-986165	2 ^a	TYK2	Fase II	Psoriasi
PF-04965842	2 ^a	JAK1	Fase II	Dermatite atopica

in Europa) dal teriflunomide, metabolita attivo della leflunomide, farmaco in uso dal 1998 per l'AR, che agisce interferendo con la sintesi dei nucleotidi pirimidinici e dunque con la proliferazione cellulare, in particolar modo delle cellule T (70).

Più recentemente è stato evidenziato che le cellule Th17 sono la principale popolazione encefalitogena e che il GM-CSF sarebbe la principale citochina secreta a contribuire all'infiammazione attraverso l'attivazione della microglia nel SNC (71). A seguito degli studi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza degli anti-GM-CSF nell'AR, è stato avviato uno studio di fase Ib per il paziente con SM con risultati promettenti (72).

Numerosi studi hanno inoltre dimostrato il ruolo dell'IL6 della patogenesi della neuromielite ottica (NO). I livelli di IL6 infatti risultano incrementati nel liquido cefalorachidiano dei pazienti con NO in corso di riacutizzazione, ma non in quelli con SM (73). Queste evidenze hanno incentivato i trial clinici e la successiva approvazione in USA di tocilizumab per la terapia della NO (74). In Europa si attende l'approvazione del tocilizumab e del satralizumab, un altro anti-IL6R già approvato in USA e Giappone per la terapia della NO in adulti e bambini positivi per gli anticorpi anti-aquaporina 4 (75).

Già da diversi anni è noto che l'espressione delle citochine infiammatorie, in particolare TNF α , IL6, IL8, correla sensibilmente con lo sviluppo di disturbi psichici quali depressione e fatica (76). Una meta-analisi ha confermato, tramite l'analisi dei dati provenienti dai trial clinici delle terapie anti-citochiniche impiegate nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche, che l'inibizione delle citochine infiammatorie determina un significativo miglioramento dei sintomi depressivi (77). Sono sorti dunque i primi studi per valutare l'efficacia di una terapia anti-citochinica nei soggetti con depressione

maggiore, i cui risultati però hanno fallito nel raggiungere l'endpoint primario (78), NCT02473289).

Cardiologia

Il ruolo dell'inflammation nel processo aterosclerotico è ormai ampiamente consolidato grazie alle osservazioni sull'uomo e sui modelli animali che hanno fornito forti evidenze circa il ruolo dell'immunità innata e adattativa nell'aterosclerosi rivelando da un lato l'effetto patogenetico delle citochine infiammatorie e allo stesso tempo l'effetto ateroprotettivo delle terapie che ne inibiscono l'attività. I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche quali l'AR, le spondiloartriti, la psoriasi, il morbo di Crohn, sono gravati da un maggior rischio di eventi cardiovascolari (CV) che persiste anche aggiustando il calcolo del rischio per i classici fattori di rischio CV, confermando che altri fattori, quali l'inflammation cronica, contribuiscono allo sviluppo di malattie CV (79). Nel 2011 è stato avviato il primo studio volto ad indagare l'effetto della terapia anti-citochinica, nello specifico anti-IL1 β (canakinumab), nei pazienti con infarto del miocardio e livelli elevati di proteina C reattiva: *The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study* (CANTOS) (80). I risultati hanno dimostrato che canakinumab alla dose di 150 mg ogni 3 mesi ha ridotto significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al placebo: 3,86 eventi per 100 anni-persona contro 4,5 eventi per 100 anni-persona (hazard ratio 0,85 (95% CI, 0,74 to 0,98; P=0,021) (80).

Endocrinologia

Al pari del rischio CV, i pazienti con malattie infiammatorie croniche hanno un aumentato rischio di sviluppare insulino-resistenza e diabete mellito (DM) (81). Alcuni dati preliminari da studi osservazionali hanno evidenziato che i pazienti trattati con bDMARDs, rispetto a quelli in terapia con csDMARDs, hanno un rischio sensibilmente inferiore di sviluppare il DM2, in particolare chi assume anti-TNF α e abatacept (82).

Sulla base di queste evidenze sono state avviate le sperimentazioni con i bDMARDs per il DM1. Gli anti-TNF α sono stati i primi ad essere indagati: etanercept ha dimostrato di preservare la funzione delle cellule β nei bambini affetti da DM1 (83) ma allo stesso tempo alcuni case reports hanno descritto l'insorgenza del DM1 in pazienti in terapia con adalimumab ed etanercept (84, 85). Un ulteriore studio volto ad indagare l'effetto degli anti-TNF α sull'immunità e sulla secrezione endogena di insulina è appena volto al termine ma i risultati non sono ancora stati pubblicati (NCT02464033).

Abatacept ha dimostrato di rallentare la perdita di funzionalità delle cellule β in 2 anni di trattamento (86).

Due trial clinici hanno indagato l'efficacia dell'inibizione dell'IL1 nei pazienti diabete mellito di tipo I di recente insorgenza (87). Nonostante l'evidenza *in vitro* che l'IL1 β sia determinante nell'induzione della disregolazione e dell'apoptosi delle cellule β pancreatiche, né anakinra né canakinumab hanno dimostrato di prevenire la riduzione delle cellule β , misurata tramite dosaggio del peptide-C stimolato. Ciò nonostante anakinra ha dimostrato di ridurre il livello di inflammation sistemica e di migliorare la sensibilità all'insulina nei pazienti insulino-resistenti privi di funzionalità residua delle cellule β , come dimostrato dal miglior controllo dei valori glicemici e una ridotta necessità di insulina (88). Dati provenienti dallo studio CANTOS sul canakinumab hanno rivelato l'inefficacia del canakinumab di ridurre l'incidenza del DM tipo II (89).

Uno studio clinico di fase 2 sul tocilizumab nel trattamento dei pazienti con DM1 si è appena concluso e se ne attendono i risultati (NCT02293837).

Infettivologia

Tra i principali eventi avversi correlati all'impiego delle terapie immunosoppressive vi sono senza dubbio le infezioni. Il rischio infettivo è strettamente dipendente, sia in termini di gravità che in termini di tipologia di infezione, dallo specifico trattamento in corso. Si pensi ad esempio alla tubercolosi per gli anti-TNF, alla riattivazione dell'Herpes Zoster per i JAK inibitori, alle infezioni fungine secondarie agli anti-IL17 (90). Ciò nonostante, diversi farmaci ad azione immunosoppressiva sono stati sperimentati in ambito infettivologico, in particolare in condizioni, quali la sepsi e lo shock settico, caratterizzate da una massiva immissione in circolo di molecole pro-infiammatorie. Gli anti-TNF α sono, tra i farmaci descritti, quelli maggiormente impiegati ad uso sperimentale nel trattamento della sepsi. Una meta-analisi ha raccolto i dati dei diversi trial clinici (il primo risalente al 1994) evidenziando una modesta riduzione della mortalità a 28 giorni nei pazienti trattati con anti-TNF α rispetto a placebo (OR=0,91, 95% CI: 0,83-0,99; p=0,04), in particolare in quelli con elevati livelli di IL6 (91). Anche l'inibizione dell'IL6 è stata indagata quale possibile strategia terapeutica ma solo con studi *in vitro* o su modelli animali (92, 93). Controverso l'impiego dei corticosteroidi a causa di risultati contrastanti ma, secondo una recente meta-analisi, sembrerebbero determinare una modesta riduzione della mortalità e della durata di degenza a fronte di un incrementato rischio di astenia neuromuscolare, ipernatriemia e iperglicemia (94).

COVID-19

La pandemia da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), ha rappresentato per tutta la comunità medica e scientifica una immensa e drammatica emergenza e, nel disperato tentativo di contrastare le forme più gravi dell'infezione, l'impiego di farmaci immunosoppressivi si è dimostrato da subito una possibile e valida strategia di azione (95). L'infezione da SARS-CoV2 nel 5-10% dei casi può complicarsi con lo sviluppo di insufficienza respiratoria e multiorgano gravati da un alto tasso di letalità (96). Alla base dello sviluppo di queste gravi complicanze vi è una disregolazione del sistema immunitario da cui ha origine una vera e propria tempesta citochinica con conseguente danno locale (alveolare) e sistemico (97). Il danno alveolare può evolvere verso una delle complicanze più temute della COVID-19, la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che si manifesta con dispnea e insufficienza respiratoria acuta che richiede il ricorso alla ventilazione meccanica in UTI. Da qui è sorto il razionale di impiegare farmaci ad azione immunosoppressiva, per lo più anti-citochinica la cui sicurezza ed efficacia è stata valutata tramite numerosi trial clinici, molti dei quali ancora in corso (98). I risultati più soddisfacenti, ad oggi, provengono dagli studi clinici condotti con gli anti-IL6 (99) e gli anti-IL1 (100). Ancora una volta, i farmaci sviluppati ed utilizzati in reumatologia si sono dimostrati potenzialmente utili in questo nuovo ed inesplorato campo.

Tocilizumab è stato tra i primi bDMARDs ad essere testato, a seguito dell'evidenza che i livelli sierici di IL6 sono significativamente elevati nei pazienti con COVID-19, con valori proporzionali alla gravità dell'infezione (101). Il primo studio osservazionale retrospettivo eseguito in Cina su 21 pazienti aveva riportato risultati positivi nei pazienti trattati con tocilizumab, in termini di miglioramento dei sintomi, della saturazione periferica dell'ossigeno e della linfopenia, osservati nel giro di pochi giorni dall'inizio della

terapia (102). Successivamente altri studi osservazionali retrospettivi hanno evidenziato dati incoraggianti riguardo l'utilizzo del tocilizumab nei pazienti con polmonite grave da COVID-19 (103). Risultati meno brillanti sono stati ottenuti dagli studi clinici randomizzati multicentrici (104, 105). Una meta-analisi che ha elaborato i risultati provenienti da otto RCT non ha evidenziato differenze significative in termini di mortalità a 28 giorni tra i pazienti trattati con tocilizumab e i gruppi di controllo ma si è osservata una riduzione del tasso di ventilazione meccanica e di accesso alla terapia intensiva, in assenza di un incrementato rischio di eventi avversi o infezioni (99). Altri farmaci ad azione anti-IL6 o anti-IL6R, quali sarilumab (106) e siltuximab (107), sono stati impiegati per il trattamento delle forme severe di COVID-19, con risultati incoraggianti nel corso degli studi osservazionali di coorte (106, 107) ma si attendono i risultati degli RCT in corso, 17 per sarilumab, 3 per siltuximab registrati su ClinicalTrials.gov.

Al pari dell'IL6, anche i livelli sierici di IL1 sono significativamente elevati nei pazienti con COVID-19 grave e contribuiscono in maniera determinata al sostenimento e alla propagazione della tempesta citochinica. Gli studi preliminari di coorte hanno dimostrato che sia anakinra che canakinumab risultano in un miglioramento degli outcome clinici e sierologici (108, 109). Di particolare interesse uno studio di coorte condotto in Italia su pazienti con COVID-19 e insufficienza respiratoria in cui sono stati analizzati gli outcome clinici dei pazienti trattati con anti-IL1 (anakinra), anti-IL6 (tocilizumab o sarilumab) o con SOC (110). Rispetto ai pazienti che non ricevevano alcuna terapia anti-citochinica, il gruppo di pazienti trattati con anti-IL1, ma non quelli trattati con IL6, ha evidenziato una riduzione del rischio di mortalità (HR 0,45, 95% CI 0,204-0,990, $p=0,047$); il blocco dell'IL6 si è dimostrata efficace nei pazienti con una maggiore concentrazione di proteina C reattiva (110). Si resta comunque in attesa dei risultati dei trial clinici in corso: 35 quelli attualmente registrati su ClinicalTrials.gov per anakinra, 6 per canakinumab.

L'inibizione del TNF α potrebbe rappresentare un'altra valida alternativa (111) ma ad oggi, i risultati dei numerosi trials clinici in corso, non sono ancora disponibili.

Il ruolo del GM-CSF nell'infezione da SARS-CoV-2 è abbastanza controverso. In condizioni fisiologiche il GM-CSF, a basse concentrazioni, è indispensabile per l'omeostasi alveolare, in particolare per lo sviluppo e il sostenimento dei macrofagi alveolari. Il deficit, congenito o acquisito del GM-CSF, può causare una interstiziopatia potenzialmente fatale, la proteinosi alveolare polmonare, dovuta all'incapacità da parte dei macrofagi alveolari di eliminare il surfattante (112). In condizioni di infiammazione però, il GM-CSF, secreto dalle cellule epiteliali e dai leucociti, raggiunge concentrazioni molto più elevate, contribuendo all'innescare e alla espansione del processo flogistico, come evidenziato anche in corso di COVID-19. Tali evidenze hanno portato allo sviluppo parallelo di due strategie di azione: da un lato la somministrazione di analoghi del GM-CSF (es. sargramostim) con lo scopo di preservare l'omeostasi alveolare, dall'altro l'impiego di MoAb anti-GM-CSF o anti-GM-CSFR per sopprimere lo stato infiammatorio (113). Riguardo il blocco del GM-CSF, mavrilumab ha ottenuto dei primi incoraggianti risultati in uno studio di coorte italiano (114); molti altri RCT sull'impiego di mavrilumab e altri inibitori del GM-CSF (es. lenzilumab, otilimab, gimsilumab) sono in corso.

Promettenti anche i dati preliminari sui JAK inibitori, in particolare baricitinib (115). Come già accennato, gran parte delle molecole ad azione pro-infiammatoria, esplica la propria azione tramite l'attivazione della via di

trasduzione JAK/STAT, ma oltre all'azione antiinfiammatoria, baricitinib sembrerebbe svolgere anche un'azione anti-virale inibendo l'ingresso del virus nella cellula. Tramite l'impiego dell'intelligenza artificiale, baricitinib è stato individuato per la sua capacità di inibire alcune *numb-associated kinases* (NAK) che sono implicate nel meccanismo di endocitosi virale (116). Dopo i risultati positivi ottenuti dagli studi di coorte in aperto, sono stati pubblicati i dati del primo studio randomizzato in doppio cieco (ACTT2) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione con remdesivir e baricitinib in confronto a remdesivir e placebo: il gruppo di pazienti trattati con baricitinib ha avuto un tempo di degenza inferiore e un più rapido miglioramento dello stato clinico (117).

La terapia steroidea, nonostante le incertezze iniziali, è quella che ha dimostrato i risultati più convincenti e che ha ottenuto l'indicazione nelle principali linee guida nazionali e internazionali (118). Come evidenziato anche da meta-analisi successive, l'uso dei corticosteroidi si associa ad una riduzione della mortalità e del rischio di progressione della malattia, e allo stesso tempo non determina un incremento degli eventi avversi gravi (119, 120).

■ CONCLUSIONI

La reumatologia è una branca estremamente trasversale della medicina interna. Gli immensi sviluppi nell'ambito dell'immunologia e della biotecnologia avvicendatisi negli ultimi decenni hanno consentito lo sviluppo di terapie innovative, il cui primo impiego è stato in molti casi applicato alle malattie reumatologiche ma le cui potenzialità sono incredibilmente ampie e in continua fase di espansione, non ultimo il loro utilizzo nel trattamento delle forme severe di COVID-19.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Pasero G, Marson P. A short history of anti-rheumatic therapy - VI. Rheumatoid arthritis drugs. *Reumatismo*. 2011; 63: 111-123.
2. Reichstein T. Constituents of the adrenal cortex. *Helv Chim Acta*. 1936; 19: 402-412.
3. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896-1965. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 maggio 2002; 41: 582-584.
4. Bunch TW, O'Duffy JD. Disease-modifying drugs for progressive rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55: 161-179.
5. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritis. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Med Scand*. 1942; 110: 577-598.
6. Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J*. 1894; 4: 223-239.
7. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet Lond Engl*. 1951; 2: 755-758.
8. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975; 72: 3666-3670.
9. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256: 495-497.
10. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2013; 62: 641-651.
11. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 397-440.
12. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 1989; 2: 244-247.

13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1681-1690.
14. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 1994; 344: 1105-1110.
15. Zhang H, Shi N, Diao Z, Chen Y, Zhang Y. Therapeutic potential of TNF α inhibitors in chronic inflammatory disorders: Past and future. *Genes Dis.* 2020; 8: 38-47.
16. den Broeder AA, Joosten L a. B, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AMM, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 311-318.
17. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 301-316.
18. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs.* 2010; 2: 137-147.
19. Ranges GE, Sriram S, Cooper SM. Prevention of type II collagen-induced arthritis by in vivo treatment with anti-L3T4. *J Exp Med.* 1985; 162: 1105-1110.
20. Herzog C, Walker C, Pichler W, Aeschlimann A, Wassmer P, Stockinger H, et al. Monoclonal anti-CD4 in arthritis. *Lancet Lond Engl.* 1987; 2: 1461-1462.
21. Ghivizzani SC, Kang R, Georgescu HI, Lechman ER, Jaffurs D, Engle JM, et al. Constitutive intra-articular expression of human IL-1 beta following gene transfer to rabbit synovium produces all major pathologies of human rheumatoid arthritis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1997; 159: 3604-3612.
22. Roux S, Orcel P. Bone loss: Factors that regulate osteoclast differentiation - an update. *Arthritis Res.* 2000; 2: 451-456.
23. Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, van De Loo FA, Heinegard D, van Den Berg WB. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1999; 163: 5049-5055.
24. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 2196-2204.
25. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G-R, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 927-934.
26. Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdahl PL, et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature.* 1990; 343: 336-340.
27. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1157.
28. Gram H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoimmune-inflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. *Pharmacol Res.* 2020; 154: 104139.
29. Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N, Buchan G, Tang B, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 1988; 18: 1797-1801.
30. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood.* 1989; 74: 1360-1367.
31. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med.* 1994; 330: 602-605.
32. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59 (Suppl. 1): 21-27.
33. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017; 77: 1865-1879.
34. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 211.

35. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 95-100.
36. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 542-552.
37. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, Pham T-H, Lipsky P, Illei GG. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 118-128.
38. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2019; 25: e123-127.
39. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1509-1518.
40. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The Oncologist.* 2018; 23: 943-937.
41. Beyersdorf N, Kerkau T, Hünig T. CD28 co-stimulation in T-cell homeostasis: a recent perspective. *ImmunoTargets Ther.* 2015; 4: 111-122.
42. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, Gibson MG, Greene JL, Ledbetter JA, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science.* 1992; 257: 792-795.
43. Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ. Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig. *J Clin Invest.* 1995; 96 (2): 987-993.
44. Massarotti EM. Clinical and patient-reported outcomes in clinical trials of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2008; 30: 429-442.
45. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2005; 5: 443-453.
46. Wojciechowski D, Vincenti F. Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17: 640-647.
47. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science.* 22 marzo 1996; 271(5256): 1734-6.
48. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urba WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci.* luglio 2013; 1291: 1-13.
49. Hamilton JA, Cook AD, Tak PP. Anticlonal-stimulating factor therapies for inflammatory and autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 16: 53-70.
50. Lee KMC, Achuthan AA, Hamilton JA. GM-CSF: A Promising Target in Inflammation and Autoimmunity. *ImmunoTargets Ther.* 2020; 9: 225-240.
51. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18: 860-865.
52. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1993; 150: 5445-5456.
53. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996; 183: 2593-2603.
54. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 Is Produced by Some Proinflammatory Th1/Th0 Cells But Not by Th2 Cells. *J Immunol.* 1999; 162: 1246-1251.
55. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016; 55: 49-55.
56. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein

- RA, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 15 2003; 198 (12): 1951-1957.
57. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 872.
 58. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, et al. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2020; 34: 713-721.
 59. Elli EM, Baratè C, Mendicino F, Palandri F, Palumbo GA. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Front Oncol [Internet].* 2019 [citato 12 agosto 2021];0. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.01186/full>.
 60. Favalli EG, Matucci-Cerinic M, Szekanecz Z. The Giants (biologicals) against the Pigmies (small molecules), pros and cons of two different approaches to the disease modifying treatment in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102421.
 61. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019; 58 (Suppl. 1): 43-54.
 62. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 671-680.
 63. Chaplin S. Apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Future Prescr.* 2013; 14: 8-9.
 64. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1723-1736.
 65. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017; 66: 1049-1059.
 66. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbachner T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2017; 389: 266-275.
 67. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158: 2123-2138.e8.
 68. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Ishida O, Ikeda H, Tsuruta O, et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut.* 1995; 36: 45-49.
 69. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 126: 989-996; discussion 947.
 70. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1293-1303.
 71. Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, Pedras-Vasconcelos J, Verthelyi D, Dittel BN. GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol Baltim Md.* 1950. 2007; 178: 39-48.
 72. Constantinescu CS, Asher A, Fryze W, Kozubski W, Wagner F, Aram J, et al. Randomized phase 1b trial of MOR103, a human antibody to GM-CSF, in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015; 2: e117.
 73. Uzawa A, Mori M, Ito M, Uchida T, Hayakawa S, Masuda S, et al. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009; 256: 2082-2084.
 74. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin.* 2021; 39: 35-49.
 75. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 402-412.
 76. Lee C-H, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol.* 2019; 10: 1696.
 77. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al.

- Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry*. 2020; 25: 1275-1285.
78. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, et al. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76: 783-790.
 79. Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine Immune Therapy and Atherothrombotic Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39: 1510-1519.
 80. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.
 81. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 2114-2117.
 82. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, et al. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. *Arthritis Care Res*. 2016; 68: 1078-1088.
 83. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albin C, Fournier S, et al. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1244-1249.
 84. Tack CJ, Kleijwegt FS, Van Riel PLCM, Roep BO. Development of type 1 diabetes in a patient treated with anti-TNF-alpha therapy for active rheumatoid arthritis. *Diabetologia*. 2009; 52: 1442-1444.
 85. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 2606-2608.
 86. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2011; 378: 412-419.
 87. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2013; 381: 1905-1915.
 88. van Asseldonk EJP, van Poppel PCM, Ballak DB, Stienstra R, Netea MG, Tack CJ. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2015; 160: 155-162.
 89. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2392-2401.
 90. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, Heijde D van der, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1101-1136.
 91. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 520-528.
 92. Riedemann NC, Neff TA, Guo R-F, Bernacki KD, Laudes IJ, Sarma JV, et al. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2003; 170: 503-507.
 93. Kang S, Tanaka T, Masuda K, Kishimoto T. Implications of IL-6 Targeting Therapy for Sepsis. *Immunother Open Access [Internet]*. 2017 [citato 12 agosto 2021]; 03(02). Disponibile su: <https://www.omicsonline.org/open-access/implications-of-il6-targeting-therapy-for-sepsis-2471-9552-1000138.php?aid=88943>.
 94. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 12: CD002243.
 95. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020; 19: 102523.
 96. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395: 497-506.

97. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52: 910-941.
98. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11: 316-329.
99. Lin W-T, Hung S-H, Lai C-C, Wang C-Y, Chen C-H. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021; 96: 107602.
100. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2021; 86: 34-40.
101. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846-848.
102. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117: 10970-10975.
103. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e474-84.
104. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 24-31.
105. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1503-1516.
106. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, Luca GD, Napolitano A, Marca SL, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 1277-1285.
107. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. 2020; 2020.04.01.20048561.
108. Cavalli G, Luca GD, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e325-331.
109. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e457-ee458.
110. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, Luca GD, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3: e253-261.
111. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395: 1407-1409.
112. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2019; 5: 16.
113. Lang FM, Lee KM-C, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 507-514.
114. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e465-473.
115. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020; 81: 647-679.
116. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for

- 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet Lond Engl.* 2020; 395: e30-31.
117. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 795-807.
118. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020.
119. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6: 1-7.
120. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100: e25719.



TRASFORMIAMO IL LINGUAGGIO DELLA VITA IN FARMACI ESSENZIALI

Crediamo che le risposte della medicina siano scritte nel linguaggio del nostro DNA. Amgen, tra i leader mondiali nelle biotecnologie, conosce e utilizza questo linguaggio per creare farmaci essenziali nella battaglia alle patologie più gravi e migliorare la vita dei pazienti.

www.amgen.it

 Amgen Italia  @amgenitalia

