

L'ISTITUTO DI STORIA DI REUMATOLOGIA, STATO DELL'ARTE 2026

¹L. Punzi, ¹A. Pérez Negrete, ¹P. Marson, ²A. Doria

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia; ²Società Italiana di Reumatologia, Milano.

L'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR) è nato ufficialmente il 12 ottobre del 2020, per cui siamo ad un po' più di 5 anni dalla sua fondazione (1). In questo sia pur breve periodo, l'ISR è stato piuttosto attivo, peraltro in settori diversificati. Questo è il IV Convegno, dopo quelli di ottobre del 2021 e del 2022 e del gennaio 2024. I Convegni hanno riscosso notevole interesse, sia per affluenza di partecipanti che per ricchezza e varietà degli argomenti trattati. Dalla seconda edizione una delle sessioni del Convegno si tiene in collaborazione con una Società Scientifica non reumatologica: nel 2022 è stata con la Società Italiana di Medicina di Genere (GSeG), nel 2024 con la Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica ed Allergologia (SIICA), e nel Convegno di quest'anno con le Società Italiane di Dermatologia, ORL e Storia della Medicina.

L'occasione congressuale ha poi permesso all'ISR di presentare nel 2024 un'iniziativa particolare ed originale, ovvero la *"Mostra sulla storia dei francobolli di interesse reumatologico"*, una collezione assolutamente unica al mondo raccolta grazie alla passione filatelica di Maria Teresa Mascia (Modena), che l'ha generosamente messa a disposizione dell'ISR e di cui si è voluto fare un catalogo digitale. Va detto che a quelli già presenti, si stanno aggiungendo alcuni nuovi francobolli, che derivano dalla donazione di privati.

L'altra iniziativa, ormai ben nota, è quella inerente la *"Mostra sulla Storia della Pubblicità Farmaceutica per la Terapia del Dolore e delle Malattie Reumatiche"* che ha compiuto quest'estate tre anni (2), per cui è possibile fare un bilancio delle varie esposizioni che si sono tenute e del conseguente riscontro in termini di affluenza e di gradimento. Dopo il grande successo della prima edizione realizzatasi a Perugia, nel Chiostro della Cattedrale di San Lorenzo (7-17 luglio 2022), la mostra è stata allestita a Venezia, presso l'Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo (14-31 ottobre 2022), durante il II Convegno dell'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR). Successivamente, per poter offrire la possibilità a un maggior numero di reumatologi italiani di visitare la mostra, si è ritenuto opportuno tenerla anche a Rimini (23-26 novembre 2022), in concomitanza del 59° Congresso Nazionale della SIR. Vista la richiesta da parte di diversi Centri di Reumatologia italiani di ospitare la mostra, è stato quindi istituito un bando per candidarsi a poterla organizzare nella propria sede. Nel 2023 le candidature accolte sono state quelle di Francesco Girelli e di Angela Padula, rispettivamente responsabili delle Unità di Reumatologia di Forlì e di Potenza. Nel primo caso, la mostra è stata ospitata nell'Oratorio di San Sebastiano (5-11 settembre 2023), con la presenza di varie autorità e del Presidente SIR Gian Domenico Sebastiani. A Potenza si è tenuta presso il Museo Archeologico Nazionale Dinu Adamesteanu (14-18 ottobre 2023), alla presenza anche in questo caso di numerose autorità e del past-President della SIR Roberto Gerli. In entrambi i casi, la mostra è stata personalizzata con qualche pannello aggiuntivo, che tenesse conto del contesto storico-geografico e di quello scientifico. Emanazione diretta dalla Mostra itinerante è stata l'esposizione organizzata presso il Museo Nazionale Collezione Salce di Treviso intitolata *"Medicina e Pubblicità. La pubblicità farmaceutica per la terapia del dolore 1850 - 1970"*, inaugurata il 24 giugno 2023. In questo progetto, che contava sul patrocinio del Ministero della Cultura, è stato possibile esporre tutti manifesti originali che si possono osservare nei pannelli e presentarne molti altri di alta qualità artistica. La mostra aveva come data di chiusura prevista l'8 ottobre ma, grazie al suo successo, è stata prorogata fino al 5 novembre 2023. Va detto che la SIR ne ha sicuramente tratto un notevole vantaggio come immagine, com'è dimostrato dalla grande diffusione ricevuta sia a livello nazionale che locale sui *media*. L'edizione più recente della mostra si è tenuta a Firenze dal 12 al 21 settembre 2025, organizzata da Serena Guiducci, in una sede davvero straordinaria, l'antico Ospedale di Santa Maria Nuova (Fig. 1).

Anche in questa occasione vi è stata un'ampia affluenza di pubblico e la partecipazione di numerose autorità, sia politiche che accademiche. Va riconosciuto che in entrambi questi contesti vi è stata una palese vicinanza e partecipazione degli Organi Direttivi della SIR, particolarmente apprezzata dagli organizzatori locali i quali a loro volta hanno dimostrato grande cura nell'organizzazione e nella scelta delle sedi espositive, come testimoniano la notevole presenza di pubblico e di autorità e, non ultimo, i commenti della stampa.

Quest'anno si è aggiunta una nuova iniziativa, lo *Short Med_Cine 2025*, nata in collaborazione tra l'ISR e l'Università di Ca' Foscari, e nell'ambito del *Ca' Foscari Short Film Festival*, evento culturale noto in tutto il mondo. Si è in tale sede cercato di rappresentare un nuovo modo di parlare di salute attraverso "*short-film*" che per questa prima edizione riguardavano aspetti di tipo reumatologico. A questa edizione hanno partecipato numerosi autori provenienti da tutto il mondo e la giuria, proposta dalla SIR, ha scelto 8 finalisti, tra i quali è stato selezionato il film vincitore "*Pittura*" del francese Adam Lauriol. Questo Festival ha avuto un'ampia risonanza mediatica, come si può vedere dal comunicato ANSA (Fig. 2). Tutti i film finalisti sono stati proiettati durante l'ultimo Congresso Nazionale della SIR, che si è tenuto a Rimini dal 26 al 29 novembre 2025.

A tal proposito, per testimoniare l'importanza che la SIR attribuisce alla Storia della Reumatologia e all'ISR, la lettura inaugurale dal titolo "*La Reumatologia e le sue radici storiche*" è stata affidata a Piero Marson, reumatologo da sempre appassionato di storia della medicina e vicedirettore dell'ISR.

L'ultima iniziativa, tuttora in programmazione, è la serie "*Aneddotica Reumatologica*", rappresentata da piccole storie raccontate in brevi filmati di circa 5 minuti ciascuno, su personaggi illustri con malattie reumatologiche, di cui si sanno elementi certi ma non così numerosi da costituire una storia più completa, però ugualmente meritevoli di essere fatti conoscere.

L'ISR è anche un centro di ricerca e, sebbene molti progetti siano stati appena avviati, alcune produzioni sono già state presentate, come comunicazioni o poster a Convegni, ed altre già pubblicate (3-6).

Va altresì segnalata la crescente attenzione dei giovani alla Storia della Reumatologia. Tra le interessanti attività che i giovani reumatologi promuovono, va segnalata l'iniziativa di Alarico Ariani circa la storia de "*I Padri della Reumatologia*" in Italia, corredata da filmati ed interviste, oltre che da una raccolta preziosa di documenti. La prima ha riguardato Giampiero Pasero (Pisa) e quest'anno sarà incentrata su Camillo Benso Ballabio (Milano).

Bibliografia

1. Punzi L, Pérez Negrete A, Marson P, et al. The Institute for the History of Rheumatology, an offspring of the Italian Society of Rheumatology. *Reumatismo* 2021; 73:1-4.
2. Punzi L, Pérez Negrete A. *Pubblicità farmaceutica per la terapia del dolore e le malattie reumatologiche (1850-1950)*. Silvana Ed. Cinisello Balsamo, 2022.
3. Punzi L, Chia M, Pérez Negrete A. Sebastiano Venier, capitano generale da Mar a Lepanto, tra i Turchi e la gotta. *Schola, Storia Arte Charitas a Venezia*. Marcianum Press, Venezia 2022; 2:157-65.
4. Punzi L, Pérez Negrete A, Marson P, Cozza A, Gerli R. The forward-looking advertising. Description of a gouty heart in an advertisement published in 1919. *Joint Bone Spine*. 2022; 10:89.
5. Pérez Negrete A, Punzi L. An ancient, yet current, experience of deficient architecture: the case of Doge. *Reumatismo* 2021; 73:177-8.
6. Marson P, Punzi L. Venice and its role in the history of cardiovascular medicine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31:2512-3.

Fig. 1. Mostra sulla Pubblicità Farmaceutica Reumatologica nel chiostro dell'Ospedale Santa Maria Nuova a Firenze (12-21 settembre 2025).



Fig. 2. Comunicato ANSA sullo *Short-Film Festival* Università di Cà Foscari - Istituto di Storia della Reumatologia.

The ANSA logo is displayed in white capital letters on a green rectangular background.

Un artista disabile completa il suo dipinto grazie all'IA

Allo Short Med_Cine di Venezia vince 'Pittura'

In un Rinascimento alternativo, un famoso pittore molto simile a Leonardo Da Vinci è affetto da una patologia alla mano che gli impedisce di dipingere come un tempo; addestra il suo assistente, un robot dotato di intelligenza artificiale, alla conoscenza e alla pratica dell'arte e quando sembra che quest'ultimo voglia sostituirsi a lui, ecco che invece l'umanioide gli sostiene la mano permettendogli finalmente di completare la sua opera più grande.

È questa la trama del cortometraggio "Pittura" del cineasta francese Adam Lauriol che, grazie alla capacità di portare alla luce il vissuto dei pazienti alle prese con patologie croniche invalidanti e dei caregiver, anche i più inediti, come un'Intelligenza Artificiale, vince la prima edizione dello "Short Med_Cine", concorso cinematografico promosso dalla Società Italiana di Reumatologia (Sir) e dall'Istituto di Storia della Reumatologia (Isr). La proclamazione, oltre alla proiezione di altre sette pellicole finaliste è avvenuta nell'ambito del Ca' Foscari Short Film Festival, diretto dalla prof.ssa Maria Novielli, docente di Storia del Cinema all'Università Ca' Foscari, in corso a Venezia fino al 22 marzo.

"L'obiettivo del concorso era quello di portare al pubblico, attraverso uno dei mezzi di comunicazione più accessibili e immediati come il cinema, storie di malattia che restano nascoste, taciute e fraintese", spiega Andrea Doria, presidente Sir. Più di 2.000, provenienti da tutto il mondo, le pellicole candidate, che hanno affrontato le più disparate condizioni di sofferenza fisica e psicologica, facendo emergere la forza e la resilienza dei protagonisti.

Oltre al vincitore, sono sette i film selezionati dalla giuria come finalisti. Tra questi "Pura" della spagnola Carmen Méndez: in una casa di campagna, dove la vita scorre lenta e silenziosa, scandita dalla preparazione dei pasti, la cura dei campi, il bucato e altre semplici attività quotidiane, una donna assiste l'anziana madre malata. A riprenderla è la figlia, la cineasta stessa, che in un confronto a tre generazioni, restituisce allo spettatore gesti e dialoghi di un racconto delicato e commovente, dove l'accudimento della fragilità diventa potente mezzo espressivo di umanità e rituale che coglie il senso profondo della vita. Dall'Iran, invece, il corto del regista Amir Hossein Bahmani "The ceiling of wishes": Saber, costretto a letto da una paralisi del corpo, viene rallegrato dall'amore e dall'energia della sua bambina che appende disegni sul soffitto affinché il padre possa guardarli con facilità. Tra i finalisti anche alcuni titoli italiani, come "Nelle mie Mani" di Andrea Vulcano che racconta la storia del giovane Ludovico, promessa del calcio costretto improvvisamente ad abbandonare la sua passione a causa della meningite.

"Il concorso - ha detto Leonardo Punzi, Direttore dell'Isr - sposa perfettamente uno degli scopi dell'Istituto di Storia della Reumatologia: raccogliere testimonianze di come le malattie reumatiche influenzino profondamente la vita di chi ne soffre, attraverso l'analisi delle tracce lasciate non solo nei documenti storici ma anche nelle arti figurative, nella letteratura o nel cinema. Quest'anno è stata una sorta di 'edizione zero' del progetto ma speriamo possa crescere fino a diventare un festival indipendente".

Riproduzione riservata © Copyright ANSA

LA CURA DELLE ARTRITI AI PRIMI DEL NOVECENTO: L'ENIGMA DEL MEDICO DI PIAZZE

R. Gerli

Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Perugia

Piazzese è un piccolo paese del Senese, situato ai confini con l'Umbria, il quale ai primi del Novecento fu teatro di un'intrigante storia il cui protagonista, il medico Alberto Rinaldi (1869-1935), divenne famoso per una terapia dagli incredibili effetti nel trattamento delle artriti.

Rinaldi, proveniente da una famiglia agiata di Città della Pieve (PG), s'iscrisse alla Facoltà di Medicina a Perugia, con successivo trasferimento a Firenze dove si laureò nel 1894. Nello stesso anno diventava medico condotto a Piazzese (1).

Iniziò presto a studiare gli effetti di alcuni composti chimici nel trattamento di malattie infettive, in particolare della tubercolosi.

Nel 1920 arrivò nel suo studio un paziente con febbre, tosse e rilevante artropatia. Nell'ipotesi di tubercolosi, Rinaldi iniziò un trattamento con iniezioni intramuscolari con il preparato che aveva ideato. Tale terapia determinò scomparsa della febbre, ma, in modo sorprendente, il paziente notò una rapida e completa risoluzione non solo del dolore articolare, ma anche delle deformità delle dita che si erano nel frattempo instaurate.

Tale osservazione spinse Rinaldi a focalizzare i propri interessi sperimentali nella cura di malattie articolari acute, subacute e croniche. Il numero di soggetti trattati con successo crebbe a dismisura attirando nel piccolo borgo un gran numero di pazienti, confermando quindi l'incredibile efficacia della terapia, in anni nei quali i comuni trattamenti risultavano scarsamente utili (2).

I successi ottenuti divennero di dominio pubblico, ma il segreto alla base della terapia rimase tale, poiché Rinaldi non volle rivelare alcunché.

Dalla documentazione disponibile, tra i tanti pazienti trattati s'iniziarono ad annoverare anche personaggi famosi quali, ad esempio, Italia Garibaldi, figlia di Menotti e nipote di Giuseppe Garibaldi.

Una svolta la si ottenne quando giunse a Piazzese uno dei più famosi ed apprezzati direttori d'orchestra del mondo, Arturo Toscanini (1867-1957), direttore all'epoca della New York Philharmonic Orchestra. Toscanini, infatti, iniziò a presentare nell'estate del 1931 un dolore progressivamente ingravescente alla spalla ed al braccio di destra, che lo costrinse durante un concerto in Germania a usare, nella gestualità direttoriale, prevalentemente il braccio sinistro. Visto da specialisti in Germania, non ottenne alcun miglioramento. Analoghi frustranti risultati caratterizzarono diverse visite di luminari dell'epoca a Milano ed in Svizzera. Malgrado ciò, decise di andare comunque negli Stati Uniti nell'autunno dello stesso anno per rispettare l'impegno di una serie di concerti che doveva dirigere. Fu costretto, tuttavia, a sospendere la tournée per il forte dolore e l'impotenza funzionale che si era creata, quadro clinico che nessuno degli autorevoli specialisti statunitensi che furono nel frattempo contattati era riuscito a controllare (3).

Tornato in Italia, gli venne suggerito di eseguire una radiografia della spalla al Gabinetto Radiologico Toscano del Prof. Valerio. Egli descrisse *"... fatti significativi di vecchia reazione periostitica... e di pregressa artrite acromion-claveare con calcificazioni"*. Scrisse anche nel referto: *"molto probabile il concorso di un substrato artrite ..."* in grado di dare *"... una sicura spiegazione circa le crisi dolorose accusate ..."*. Il radiologo conosceva bene Rinaldi e quindi spinse l'illustre paziente a recarsi a Piazzese. Toscanini, benché con molto scetticismo, accolse l'invito anche perché era in preda ad una grande disperazione, come raccontano i giornali dell'epoca, secondo i quali si temeva la perdita di un grande artista (1).

Rinaldi decise di attuare il suo trattamento che, nel giro di poche ore, determinò una scomparsa del dolore ed una rapidissima ripresa della funzione articolare. Il “miracolo”, come lo definì Toscanini stesso, consentì al Maestro di riprendere normalmente la sua attività, con conseguente grande diffusione della notizia sui giornali in Italia, in Europa e negli Stati Uniti. Ciò pubblicizzò l'attività di Rinaldi, a tal punto da rendere il piccolo paese un polo attrattivo per tantissimi pazienti provenienti da numerose città italiane ed altri paesi europei, con personaggi famosi del mondo dello spettacolo, dell'imprenditoria e della politica.

Arrivato quindi al culmine del suo successo, Rinaldi proseguì la sua attività nello stesso ambulatorio di Piazze, rinunciando alle lusinghe di colleghi che avrebbero ben visto un suo spostamento in altre sedi di prestigio, come a Roma.

Purtroppo, tale storia intrigante e di grande interesse, s'interruppe improvvisamente e tragicamente nel settembre del 1935, quando Rinaldi, tornando a casa di notte, fu assassinato da un ignoto, che gli usò contro un pesante corpo contundente al cranio (4).

La vicenda descritta si chiude quindi con un doppio interrogativo, il primo da chi e perché Rinaldi sia stato ucciso, il secondo è quale fosse la base del suo trattamento che dava risultati straordinari per la cura delle malattie articolari.

Per quanto riguarda il primo punto, fu accusato e condannato un compaesano del medico, anche se l'accusa prestava il fianco a molte critiche, incluso il movente molto incerto.

Per quanto concerne la misteriosa terapia, furono eseguite accurate indagini da parte dell'Istituto di Sanità Pubblica su luogo, analisi chimiche, note cliniche trovate, colloqui con pazienti trattati e informazioni tratte da ditte e farmacie (2, 5). La conclusione principale che si raggiunse fu che la novità essenziale era l'uso di dosi molto elevate di glicerofosfato di sodio. La conclusione in realtà non fu mai verificata e soprattutto mai nessuno riuscì ad ottenere gli stessi effetti ottenuti da Rinaldi. Resta pertanto un grande enigma tutta la storia che vide protagonista un medico condotto di un piccolo borgo toscano.

Bibliografia

1. Rinaldi S. *Il medico di Piazze. La storia del dottor Alberto Rinaldi che guarì il maestro Arturo Toscanini e centinaia di malati incurabili*. Roma, Edizioni EMMECIPI, 2009.
2. Marotta D, Lazzarini G, Calò A. I medicinali e il metodo Rinaldi per la cura delle artriti. Atti Ufficiali 7, 25 dell'Istituto di Sanità Pubblica, Ministero dell'Interno, Rendiconti Vol. 1, Parte I, p. 5, 1938.
3. Molaioli A. *Cetona: Ricordi per il futuro. Testimonianze foto cartoline d'epoca per una storia scritta dalla gente*. Roma, Tipograf., 2006, pp. 74-7.
4. Gridoni G. *Il delitto de "Le Piazze"*. Milano, Edizioni La Prora, 1937.
5. Richichi G. *La misteriosa morte del medico di Arturo Toscanini*. Roma, Gstaff, 2010.

THE HISTORY OF PSORIASIS

G. Girolomoni, P. Gisondi

Department of Medicine, Section of Dermatology, University of Verona.

The history of psoriasis begins with ancient Greek descriptions of "*psora*" (itch) and "*lopoi*" (scaly skin) by Hippocrates, and the term "*psoriasis*" was later coined by Galen. Historically, psoriasis was confused with other conditions like leprosy, leading to significant stigma and isolation for sufferers, with patients being socially ostracized and treated as if the condition was contagious. Ferdinand von Hebra formally separated psoriasis from leprosy in the 1840s. In early and mid-20th century, coal tar, arsenic, dithranol and phototherapy were used, with patients hospitalized for long time periods in order to obtain significant clinical improvement. Corticosteroids were developed in the 1950s and then extensively used topically together with dithranol and phototherapy. The discovery of psoriasis resolution in patients treated with the immunosuppressant cyclosporine for arthritis in the late 1990s was a pivotal moment. This led to a hypothesis that psoriasis was not just a problem with skin cell overproduction, but an immunological disease. Thereafter, it was understood that T-cells and the substances they produce were central to the disease's development. The focus initially centered on T-helper (Th1) cells and cytokines like interferon gamma and TNF- α . Th17 cells were then identified as a key player, and the focus of research shifted toward Th17-related cytokines, such as IL-17 and IL-23. These cytokines were found to play a crucial role in linking the adaptive immune response to the skin epithelial cells, triggering keratinocyte hyperproliferation. The understanding of psoriasis is now that of a T-cell-mediated autoimmune and autoinflammatory disease. Modern research has identified specific autoantigens and genetic markers, and led to the development of targeted therapies that are highly effective against psoriasis. An impressive number of studies has also linked psoriasis to an increased risk of cardiovascular disease, particularly heart attacks and strokes, due to chronic, systemic inflammation. The cardiovascular risk is higher in those with more severe psoriasis, psoriatic arthritis, and in those requiring systemic treatments. Successful treatment of skin inflammation of psoriasis can help reduce systemic inflammation and, in turn, lower the risk of cardiovascular events.

Current treatments with drugs targeting TNF- α , and particularly those blocking IL-17 and IL-23, allow a complete or near complete resolution of skin lesions and have an excellent safety profile. The availability of biosimilars comparable to their originator drugs in terms of safety and effectiveness but with a much lower cost is increasing access to these advanced biologic therapies for more patients.

Future psoriasis treatments focus on personalized medicine, including new biologics, small molecules, and gene editing. Advances in delivery methods like microneedles and improved topical options are also expected. Additionally, researchers are exploring the microbiome, vaccines, and AI-powered treatment selection to improve efficacy and patient outcomes. Newer therapeutic agents include oral IL-23 inhibitors and Janus kinase inhibitors, and long-acting biologicals blocking IL-23, which allow disease control with one injection every 6 to 12 months. The goals are to modify disease natural course and prevent psoriatic arthritis, as well as reduce cardiovascular risk associated with severe psoriasis. Advancements in topical treatments include new steroid-free options like agonists of aryl hydrocarbon receptor (e.g., tapinarof) or phosphodiesterase-4 inhibitors (e.g., roflumilast) and devices for enhanced delivery systems such as microneedles and nanoparticle carriers to improve how medication gets into the skin.

Bibliography

1. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157:68-73.
2. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/Th 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31:1616-26.
3. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol*. 2018; 9:1549.
4. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the patient with psoriasis and metabolic comorbidities. *Am J Clin Dermatol*. 2024; 25:527-40.
5. Gisondi P, Bellinato F, Galeone C, et al. Risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis initiating treatment with different classes of biologics. *Ann Rheum Dis*. 2025; 84:435-41.

LE PIETRE DI VENEZIA... OVVERO LA TEORIA INFIAMMATORIA DELL'ATEROSCLEROSI NELLA MEDICINA VENEZIANA DELL'OTTOCENTO

¹P. Marson, ^{1,2}A. Cozza, ²S. Zambon S, ¹L. Punzi

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia; ²Società Italiana per lo studio dell'Aterosclerosi (SISA), Sezione Triveneto.

È ben noto che Padova e la sua Scuola di Medicina hanno svolto un ruolo fondamentale nell'evoluzione della dottrina anatomica e patologica. Studi fondamentali da Andrea Vesalio (1514-1564) a Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) hanno dato vita alla medicina moderna, incluso il campo della patologia cardiovascolare (1). Ciò è stato possibile grazie a una perfetta sinergia tra il governo politico della Serenissima Repubblica di Venezia e il fervore scientifico espresso dall'Università di Padova (2).

In effetti, oltre a Padova, anche Venezia è stata molto importante nella storia della medicina cardiovascolare, soprattutto durante la prima metà del XIX secolo e in particolare nella ricerca sull'aterosclerosi. Nel secolo precedente, studi anatomici furono condotti a Venezia, con un ruolo di primo piano di Giovanni Domenico Santorini (1681-1737), che fu in contatto con Morgagni durante il suo soggiorno a Venezia a partire dal 1707. Anche Francesco Aglietti (1757-1836), Paolo Zannini (1781-1843) e Michelangelo Asson (1802-1877) studiarono le alterazioni patologiche associate alle morti improvvise, continuando la tradizione della dissezione anatomica. È interessante notare che, a quel tempo, nella comunità di Venezia le autopsie erano obbligatorie in caso di morte improvvisa. Di conseguenza, fu descritto un numero considerevole di casi, dai quali emerse l'alta frequenza di lesioni arteriosclerotiche nei soggetti deceduti. In particolare, nell'opuscolo postumo di Aglietti *"Sulla litiasi delle arterie"* (3), la teoria infiammatoria dell'aterosclerosi, successivamente proposta da Rudolf Virchow (1821-1902) e ben documentata in tempi moderni da Russell Ross (4), fu chiaramente anticipata. Secondo Aglietti, tale teoria derivava da una somiglianza tra la *"litiasi"* (*"un'alterazione analoga alla flogosi"*) trovata sulla parete interna delle arterie e ciò che si poteva osservare *"nelle capsule delle articolazioni colpite da artrite"*, o *"quel fluido coagulabile, di cui una porzione si coagula in una concrezione petrosa"*. Il lavoro di Aglietti era accompagnato da alcune tavole tipografiche in rame di eccellente disegno ed esemplari illustrazioni, che descrivevano alcune alterazioni osservate sulle pareti arteriose. Una di queste è qui riportata, in cui è rappresentata *"la superficie interna dell'aorta, tutta coperta da alcune macchie callose e da una grande quantità di scaglie dure e taglienti simili a pietre"* (Fig. 1).

I progressi veneziani nella storia della medicina cardiovascolare continuarono durante il XX secolo. Infatti, il Centro Regionale per l'Aterosclerosi diretto da Piero Avogaro (1923-1995), promuovendo un progetto del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), fu proprio istituito a Venezia. In questo Centro furono condotti alcuni studi seminali sulle lipoproteine aterogene. Uno di questi studi fu persino riportato come *"Citation Classics"* su Current Contents (31 ottobre 1988), ovvero su un opuscolo fondamentale per l'aggiornamento bibliografico biomedico, in un'epoca in cui questo non era ancora affidato al Web.

Alla luce delle stupende immagini proposte da Aglietti sulle concrezioni calcaree arteriose in corso di aterosclerosi, ci piace, curiosamente, ascrivere il medico veneziano a quanti hanno contribuito a valorizzare, in questo caso sotto il profilo scientifico, *"le pietre di Venezia"*, parafrasando il titolo di un testo ottocentesco di storia dell'arte in tre volumi (5) scritto da John Ruskin (1819-1900).

Bibliografia

1. Zampieri F, Zanatta A, Elmaghawry M, Rippa Bonati M, Thiene G. Origin and development of modern medicine at the University of Padua and the role of the "Serenissima" Republic of Venice. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013; 21:149-62.
2. Thiene G, Zampieri F, Zanatta A, Basso C. The dawn of cardiovascular medicine in the Serenissima Republic of Venices, Land of the Doges. *Eur Heart J.* 2021; 42:1125-8.
3. Aglietti F. *Sulla litiasi delle arterie*. Venezia, Tip. Giuseppe Gattei, 1839.
4. Cozza A. *History of atherosclerosis*. Tesi di Dottorato di Ricerca in Medicina Specialistica Traslationale, Università degli Studi di Padova, XXXIV Ciclo, (<https://tesidottorato.depositolegale.it/bitstream/20.500.14242/83842/1/COZZA%20%20HISTORY%20OF%20ATHEROSCLEROSIS%20rev%201.pdf>).
5. Ruskin J. *The Stones of Venice*, London, Smith, Elder & Co., 1851-3.

Fig. 1. Immagini di lesioni aterosclerotiche tratte da "*Sulla litiasi delle arterie*" (Francesco Aglietti, Venezia, 1839)



L'ARTRITE DI ALFONSO CORTI

¹A. Martini, ²E. Mira

¹Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova, ²Già Direttore della Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Pavia.

“Nel fiore di questi anni, sorprendentemente, sopravvenne una seria malattia artrosica che lo costrinse ad interrompere rapidamente la brillante carriera che si apriva davanti a lui. In tempi brevi la malattia deformò le sue mani e i suoi piedi. I suoi arti erano contratti dal costante dolore ed egli era costretto su una sedia a rotelle. Negli ultimi tempi era oggetto della più profonda pietà. Ma era un uomo dalle molte risorse, era il marchese Alfonso Corti. Dotato di una forte volontà, seppe trarre profitto anche dalla sua disgrazia. Vedendo che le gioie della vita di città gli erano precluse dalla sua infermità, decise di vivere nella campagna presso Casteggio. Qui, con il ferro e con l'oro, creò una fattoria che gli diede abbondanti frutti. Per i contadini del posto, a cui diede lavoro per tutto l'arco dell'anno, era una specie di salvatore. La sua proprietà divenne una istituzione di insegnamento di agricoltura e di arti. Mi sembra ancora di vederlo di primo mattino, portato intorno su una lettiga per la sua vasta proprietà, tracciando piani per fossati e piantagioni, migliorando i terreni, istruendo i contadini nell'uso di un linguaggio civile, non come un padrone ma come un maestro e un padre. Io ... ancora lo sento, seduto nella sua sedia a rotelle, brandendo la sottile bacchetta che sempre stringeva tra le sue mani deformate dall'artrite, impegnato in lunghe conversazioni ... pieno di entusiasmo, di insegnamenti e di buon senso.”¹

Dopo la pubblicazione nel 1851 del suo principale lavoro *Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères*², il nome di Corti diviene rapidamente noto in tutto il mondo, come *sinonimo dell'organo dell'udito*, per merito di Joseph Hyrtl³ e Albert von Kölliker⁴ che erano stati i suoi maestri e mentori (Fig. 1). Ma di lui si sa poco o nulla.

Scriva nel 1907 Neuburger, Direttore dell'Istituto di Storia della Medicina a Vienna *“Alfonso Corti appartiene al numero di quelli il cui nome corre per la bocca di tutti ma della cui vita non si sa nulla”*. Tutte le opere biografiche come il *Lexicon hervorragender Aerzte*, il Callisen, il Wurzbach ne tacciono. *“Non si sa né l'anno della sua nascita né quello della sua morte”*⁵; molto simile è quanto scrive nel Kolmer nel 1913 *“della vita del Corti si sapeva ancora assai poco.”*⁶

Gottfried Brückner (grazie ai contatti con il figlio Gaspere)⁷ e Josef Schaffer (professore d'Istologia a Vienna che può accedere alle fonti originali del periodo viennese di Corti) sono i primi a scrivere una biografia su Alfonso Corti⁸. Nello stesso anno 1914 il ricordo di Corti emerge nel mondo scientifico anglosassone con un editoriale del Journal of American Medical Association (JAMA) dal significativo titolo *“Alfonso Corti, a submerged histologist”*⁹. Poi compaiono i lavori di Bilancioni¹⁰, Castiglioni¹¹,

¹Orazione funebre dell'amico medico Carlo Vittorio Rovatti, per il funerale del Marchese Alfonso Corti, 2 ottobre 1876.

²Corti A. *Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères*. Z Wiss Zool 3: 109-169, 1851.

³Joseph Hyrtl (1810-1894,) Professore di Anatomia all'Università di Vienna.

⁴Rudolph Albert von Kölliker (1817-1905), per 53 anni Professore di Anatomia a Würzburg.

⁵Neuburger D. Brief an J. Schaffer, 31, Januar 1907 (cit. Schaffer).

⁶Kolmer in Adam Politzer: *Geschichte der Olwenheilkunde*, 1913

⁷Brückner G. *Beiträge zu einer Biographie des Marchese Alfonso Corti*, Arch Gesch Naturwissensch 1913; 5:69-71.

⁸Schaffer J. *Marchese Alfonso Corti: ein biographischer Versuch*. Anat Anz 1914; 46:368-82.

⁹Editorial, 1914. *Alfonso Corti, a submerged histologist*. JAMA 63 (19): 1676-77.

¹⁰Bilancioni G. *Alfonso Corti*. Policlinico (Sez. Prat.) 1916, 23:1507-1508.

¹¹Castiglioni A. *Familia Corti*. Italian Medicine, New York, Paul B. Hoeber, 1932.

Ullman¹², ma soprattutto quello di Pincherle¹³. Pincherle pubblica nel 1932, nella collana del Valsalva (allora una delle più importanti riviste scientifiche dell'Otorinolaringoiatria italiana, diretta dal prof. Guglielmo Bilancioni), una accurata biografia su Alfonso Corti, inserendo anche la riproduzione dell'articolo originale di Corti: *"Il Corti non gode ancora la fama che egli si merita; mentre i nomi di organo spirale del Corti, di galleria del Corti, di pilastri del Corti, di cellule del Corti, di membrana tectoria del Corti, di ganglio spirale del Corti fanno ormai parte del linguaggio anatomico internazionale, i suoi scritti sono rimasti quasi ignoti fin agli specialisti in materia e di lui si è saputo, fino a pochi anni fa, poco più che due date: quella della nascita e quella della morte."*

Molto interessante è anche l'introduzione di Bruno Pincherle, sulle difficoltà della ricerca in Italia a cavallo tra Otto e Novecento.

"Il secolo XIX è caratterizzato nel campo scientifico da un ritorno allo studio della natura, frutto della reazione alle speculazioni filosofiche del Settecento. Questo ritorno si fa sentire assai vivo negli studi medici e determina in primo luogo un rinnovato interesse per l'anatomia. Ma l'anatomista del primo Ottocento non si accontenta più di studiare nella loro forma e struttura grossolana le ossa, i muscoli, i vasi, i nervi, gli organi: il microscopio di cui già il Malpighi ha compreso appieno l'importanza per l'ulteriore svolgimento dell'anatomia gli ha spalancato ora campi sconfinati di ricerche. [...] In questi decenni di studi fecondi, mentre i perfezionamenti tecnici si susseguono ed aprono continuamente la via a nuove ricerche e a nuove scoperte, l'Italia non è più alla testa del movimento scientifico. I nomi famosi di questo periodo sono da ricercarsi tra i francesi come il Cruveilhier ed il Cuvier o tra i tedeschi come lo Schleiden, lo Schwann, il Henle, il Kolliker. L'Italia, che pure è arrivata quasi alle soglie del nuovo secolo con la più gloriosa fra le scuole anatomiche, quella del Morgagni, perde rapidamente il suo primato, mentre l'una dopo l'altra decadono vecchie università e si susseguono su cattedre già gloriose uomini inadeguati ai nuovi tempi e ai difficili compiti".

Tra le non ultime cause di questo fenomeno vanno annoverate le condizioni politiche e sociali del paese, la difficoltà di rapporti anche scientifici coll'estero, il sospetto in cui sono tenute dalle autorità le menti più aperte e libere. Tra i giovani delle Università, o almeno fra i migliori, vanno intanto facendosi strada nuovi ideali e agli scienziati dediti esclusivamente ai loro studi, come ne dette tanti il Settecento, succede una nuova generazione di medici che, tra le congiure, gli esilii, le lotte da cui sta uscendo l'unità d'Italia, non trova più tempo per le indagini sempre più lunghe, più pazienti e più serene che la scienza richiede. Già in quegli anni un osservatore assai acuto, il fisiologo Matteucci, nel tenere nel '47 la sua prolusione a Pisa, dopo aver fatto il triste bilancio della nostra scarsa produzione scientifica ed averne rilevate giustamente le cause, concludeva che, chiuso quel periodo turbinoso, sarebbe certamente venuto un giorno *"in cui sapremo riguadagnare per la scienza il tempo che consacriamo ora alle cose pubbliche"*.

"Il rinnovamento degli studi biologici avvenuto in Italia tra il 1860 ed il 1880 ed il contributo non indifferente dato allora da italiani alla scienza stanno a provare ancor una volta che solo sotto cieli limpidi e sereni la scienza fiorisce rigogliosa e da buoni frutti. Pure già nella prima metà dell'Ottocento v'è in Italia un piccolo valoroso manipolo di anatomisti che, pur non raggiungendo la statura dei grandi scienziati italiani del Settecento, meritano d'esser ricordati con onore nella storia della scienza europea. Alfonso Corti è fra questi col Rolando, col Panizza, col Rusconi, col Pacini, col Tigri."

Alfonso Corti (1822-1877)

Alfonso Corti nasce il 15 giugno 1822 a Gambarana, piccolo comune della Lomellina meridionale presso la riva sinistra del Po, oggi in provincia di Pavia ma allora appartenente al Regno di Sardegna. È figlio del marchese Gaspare Giuseppe Corti di Santo Stefano Belbo (dove tuttora c'è il palazzo di famiglia) e della

¹²Ullman EV. *Life of Alfonso Corti*. JAMA Otolaryngol. 1951, 54: 1-28.

¹³Pincherle B. *La vita e l'opera di Alfonso Corti*, Rome, Luigi Pozzi, 1932.

marchesa Beatrice Malaspina di Carbonara, primo di tre fratelli e due sorelle (Fig. 2). Il fratello Luigi, laureatosi in matematica e poi entrato in diplomazia, divenne ambasciatore, plenipotenziario e infine ministro degli esteri sotto il governo Cairoli nel 1878.

I Corti erano famiglia illustre, che già nel Medioevo risiedeva a Pavia e che annoverava medici e scienziati tra i suoi membri. Nella prima metà del sec. XVI un Matteo (Pavia 1475 - Pisa 1544) fu professore di medicina a Pavia, Bologna, Pisa e Padova, medico del papa Clemente VII e del granduca di Toscana Cosimo I Medici. Nello stesso secolo un Niccolò Corti insegnò a Padova, mentre nella prima metà del Settecento Giovanni Maria e Cesare Corti furono successivamente lettori di medicina a Pavia.

Alfonso Corti nel 1841 si iscrive prima nella facoltà di Legge dell'Università di Pavia, per passare nello stesso anno accademico a quella di Medicina, dove si interessa alle ricerche di anatomia microscopica sotto la guida dei professori Bartolomeo Panizza e Mauro Rusconi. Nel 1845 decide di lasciare Pavia per Vienna, dove c'è il più grande ospedale d'Europa, l'*Allgemeines Krankenhaus*; nel viaggio passa prima per Pisa, dove compera un ottimo microscopio che porterà con sé durante tutta l'attività di ricerca. A Vienna, frequenta assiduamente l'Istituto Anatomico dell'Università, diretto dal professor Joseph Hyrtl (che in quell'anno si era trasferito dalla cattedra di Praga a quella di Vienna) e nell'agosto del 1847 si laurea in medicina con una tesi sul sistema cardiovascolare di una lucertola africana, lo *Psammosaurus griseus*. A fine dicembre 1847 vince un posto di prosettore, ma presto deve abbandonare questa posizione per lo scoppio dei moti rivoluzionari del 1848. Corti lascia Vienna e dopo un breve servizio militare a Torino, nel periodo febbraio-agosto 1849 è a Berna, dove prosegue i suoi studi di microscopia con il fisiologo Gustav Gabriel Valentin, che gli rimarrà amico tutta la vita. Dopo un viaggio in Inghilterra, dove viene a contatto con importanti microscopisti, passa il resto dell'anno con la famiglia a Parigi, lavorando presso l'Istituto di Anatomia della Sorbona. Nel gennaio 1850 passa all'Istituto di Anatomia di Würzburg, diretto da Albert von Kölliker, dove continua le ricerche sull'anatomia dell'orecchio. Dopo un viaggio ad Utrecht (considerato allora il centro più importante in Europa per la microscopia), rientra a Würzburg e poi a Parigi, e nel giugno 1851 pubblica il suo articolo principe *Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères*. Dopo la pubblicazione Corti torna a Torino per imprevisti e pressanti impegni di famiglia legati alla gestione della eredità paterna.

Già alla fine 1851, improvvisamente ed inesplicabilmente cessa ogni attività di ricerca e scompare totalmente dal mondo scientifico. Il 24 settembre 1855 il trentatreenne marchese Alfonso Corti sposa la ventenne Maria Anna Carlotta Bettinzoli, erede di una nobile famiglia del cremasco con ricche proprietà terriere. Per poco più di un anno vivono nella villa patrizia di Pieranica dove nasce la prima figlia e successivamente la famiglia si trasferisce nella tenuta di Villa Mazzolino a Corvino San Quirico, sulle colline dell'Oltrepò Pavese (Figg. 3-5).

Già al momento del trasferimento da Pieranica a Mazzolino, il problema della malattia articolare è così importante che Corti decide di non portare con sé l'amato microscopio. Nel 1861 la moglie muore dando alla luce il figlio maschio Gaspare; il 2 ottobre del 1876, poco più che cinquantenne, anche Alfonso si spegne a S. Quirico, presso Casteggio (Fig. 6).

Pincherle, in questo modo, cerca di giustificare il perché di questo incredibile silenzio attorno alla figura di Corti:

"Ha contribuito a mantenere attorno ad Alfonso Corti questo silenzio la dolce modestia in cui egli visse costantemente lontano dalla vita ufficiale senza avere mai una cattedra, il suo lungo soggiorno fuori d'Italia, il suo essersi ritirato così giovane ancora dal campo scientifico, il carattere dei suoi studi limitati a pochi determinati soggetti, infine la difficoltà che incontra chi voglia leggere i suoi lavori che furono stampati solo in poche copie quali estratti ed a fatica si possono rintracciare oggi in qualche rara pubblica biblioteca italiana o straniera.

Eppure, mentre tanta parte degli scritti di scienziati suoi contemporanei, di lui anche maggiori, sente ormai il segno del tempo, l'opera di Alfonso Corti è ancora fresca e viva, appunto perché lavoro più in profondità che in estensione e, come vuole la buona tradizione italiana, fu alieno dalle fantasticherie dell'anatomia trascendente o 'sublime' per guardare con occhio sicuro solo alla realtà dei fatti. Perciò Alfonso Corti, la cui personalità s'intravede appena dalle scarse notizie che abbian potuto raccogliere (pochi scienziati sono passati nella vita lacciando, al di fuori della loro opera, tracce così scarse), ci appare degno di stare a fianco di quei Maestri dell'Ottocento, italiani e stranieri, che egli onorò e che lo stimarono."

Come prima scritto, Corti, pur straziato dai dolori di un'artrite deformante, immobilizzato su una sedia a rotelle, impedito nell'uso delle mani contorte e bloccate, si dedica ai figli e all'azienda di sua creazione con la stessa determinazione con cui si era dedicato alle ricerche istologiche. Sotto la guida di Corti, la tenuta Mazzolino diviene un centro di eccellenza sia per le innovazioni delle tecniche vitivinicole sia per la sua eccellente produzione di vini dell'Oltrepò Pavese. Nel trattato *La teoria e la pratica dell'enologia* pubblicato a Firenze nel 1876 l'autore Egidio Pollacci ricorda, a proposito dei sistemi di potatura: *"Altro sistema di potatura, che io credo per molti luoghi di collina eccellente, è quello del Monferrato, detto eziandio alla Casalese. Il dotto signor marchese Alfonso Corti (lo scopritore dell'organo dell'udito), che pure è un illuminato viticoltore, dicevami nel settembre dello scorso anno che il metodo di potatura del Monferrato è, secondo lui, di tutti il migliore."* Simile riconoscimento quello di Tencajoli *"oggetto di studi, di ammirazione e d'imitazione in tutta la regione dei colli oltrepadani."*¹⁴ (Fig. 7)

Il lavoro di Corti ha realmente rivoluzionato le conoscenze sull'organo uditivo¹⁵. Scrive Hyrtl: *"Il mio antico assistente Marchese Corti ha avuto il merito d'aver fatto un esame microscopico molto accurato della costituzione della lamina spirale ossea e membranosa, come pure dei suoi nervi e dei suoi vasi, ed ha esposto i risultati complicatissimi ottenuti in un suo lavoro. Rimando a codesto lavoro tutti coloro che vogliono sapere su questo argomento più di quanto può essere esposto nella forma compendiosa di un trattato"*. E Kölliker chiamava per primo col nome di "organo del Corti" la scoperta di Corti e scriveva *"non è facile trovare una monografia che abbia la esattezza e la completezza delle Recherches, un lavoro eccellente che ha esaurito quasi completamente l'argomento ed è il frutto di lunghe e faticose ricerche."*

Il maggior problema era quello di evidenziare dei tessuti molto delicati, contenuti nel labirinto osseo, che è l'osso più compatto e duro del corpo umano. La sua intuizione fu quella di utilizzare per la prima volta una nuova tecnica per la preparazione dei preparati istologici che prevedeva fossero lasciati in acido cromico per tre mesi prima di essere colorati con il carminio e quindi esaminati; tecnica che aveva prima utilizzato in un lavoro sulla retina¹⁶ in cui aveva dimostrato che le cellule nervose dell'occhio viste nella retina, sono l'inizio del nervo ottico. Corti aveva previsto un secondo lavoro sul labirinto vestibolare, di cui però non sono mai stati trovati scritti. *"Evitiamo ogni ipotesi basata su fatti troppo fragili e accontentiamoci d'aumentare questi, secondo le nostre forze"*: queste parole si leggono in chiusura della lettera al Kölliker e suonano al nostro orecchio come il testamento scientifico del Corti. I nuovi istologi del labirinto saranno Claudius, Kölliker, Schultze e verrà infine trail 1881 e il 1884 Retzius, che riunirà i lavori dei suoi predecessori e li completerà in una opera monumentale.

Così Alfonso Corti nel Dizionario Biografico degli Italiani dell'Enciclopedia Treccani¹⁷:

"Uomo di natura riservata, proclive all'indagine concreta e minuziosa, dotato di una prodigiosa pazienza e abilità manuale, privo dei tormenti delle astrazioni filosofiche e diffidente delle belle parole e delle teorie

¹⁴ Tencajoli OF. *Il Marchese Alfonso Corti, anatomico e naturalista (1822-1876). Per le auspicate nozze del Marchese Alfonso Corti di Santo Stefano Belbo con Donna Ida dei Duchi Visconti di Modrone*. Tipografia Pizzi, Milan, 1914.

¹⁵ Martini A, Mazzarello P, Mirra E, Mudry A. *Alfonso Corti: la scoperta dell'organo dell'udito*. Padova University Press, Padova, 2022.

¹⁶ Corti A. *Geitrag zur Anatomie der Retina*. Arch anat physiol u wissensch Med. 273-5, 1850.

¹⁷ Grmek MD. *Dizionario Biografico degli Italiani*. Enciclopedia Treccani 1983.

audaci, il Corti rispecchia nel suo lavoro scientifico certe caratteristiche essenziali della svolta avvenuta nell'anatomia verso la metà del secolo scorso, cioè la predominanza del lato tecnico, la priorità dei 'fatti' sulle 'interpretazioni' e sulle 'generalizzazioni teoriche', la penetrazione dello sguardo nelle strutture più sottili dei tessuti, facendone una 'dissezione' microscopica che rispetta le fratture naturali, l'integrazione dell'uomo nell'ambito zoologico generale ed, infine, lo studio delle funzioni attraverso la conoscenza intima delle forme istologiche. Considerando l'importanza delle sue scoperte, la perfezione delle sue preparazioni ed il significato storico delle sue innovazioni tecniche, si può dire che Corti fu uno dei maggiori rappresentanti dell'anatomia italiana dell'Ottocento".

Fig. 1. Alfonso Corti, *Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères*, 1851.

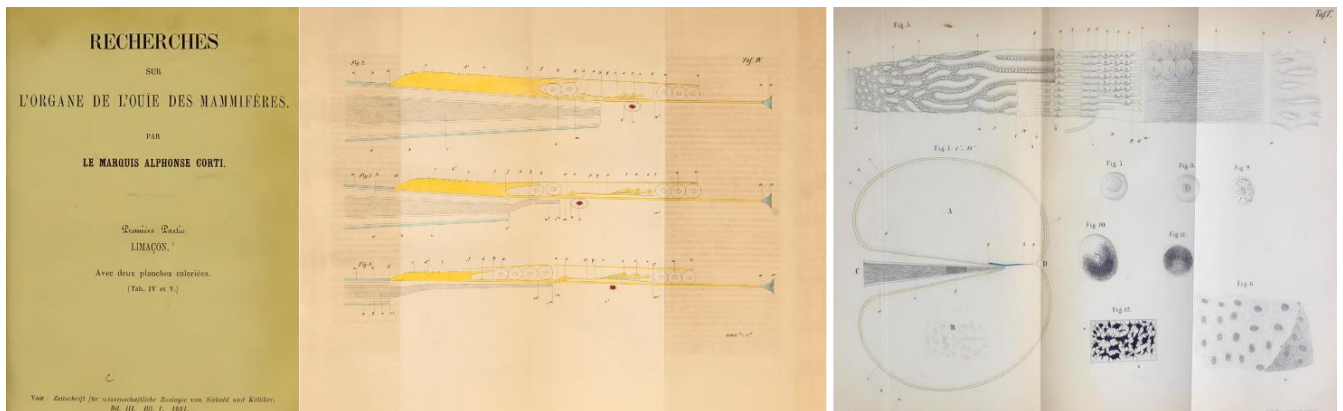


Fig. 2. Stemma nobiliare dei Marchesi Corti e ritratto di Alfonso Corti (Taino, *Archivio Marchese G. Corti*).



Fig. 3. Villa Corti, Pieranica, nell'Ottocento, e a destra la camera da letto dei coniugi Corti a Pieranica (oggi).



Fig. 4. La tenuta del Marchese Corti a Mazzolino nel 1800 e oggi.



Fig. 5. Foto della famiglia Corti, 1859: Alfonso, la moglie, la madre e le due figlie. (da Ullman, 1951).



Fig. 6. Tomba della famiglia Corti nel cimitero di Corvino San Quirico; lapide in memoria di Alfonso e Luigi Corti sulla facciata del Municipio di Gambarana; lapide in memoria di Alfonso Corti nel cortile Università di Pavia, 1939, voluta dal figlio Gaspare.



Fig. 7. Etichetta dei vini della Tenuta Mazzolino nell'Ottocento e oggi (si nota che, nell'attuale, il disegno dei due galli rappresenta la distribuzione dei vigneti).



Storia dei Farmaci in Reumatologia

IL METHOTREXATE

L. Sinigaglia

Collegio Dei Presidenti Emeriti della Società Italiana di Reumatologia.

Clinica Madonnina, Gruppo San Donato, Milano.

Il percorso a ritroso che delinea la storia del Methotrexate risale al 1928 quando una illustre ematologa inglese, Lucy Wills, si trasferisce in India per studiare al meglio una forma grave e spesso mortale di anemia macrocitica che colpiva molte donne nel corso della gravidanza. L'osservazione della maggior prevalenza della malattia nei ceti sociali più bassi indusse la Wills a ipotizzare la natura carenziale dell'anemia e la spinse a studiare prima sui ratti e poi sui macachi gli effetti di diete arricchite di volta in volta con le Vitamine allora conosciute. Gli studi, tuttavia, per quanto meticolosi e rigorosi, fornirono risultati del tutto sconcertanti finché, prossima ormai alla resa, di fronte al caso di un macaco con un'anemia particolarmente grave, la Dottoressa utilizzò una crema spalmabile, la Marmite, assai diffusa in quel tempo e nota per essere ricca in Vitamine, e la somministrò all'animale ottenendo un effetto sorprendentemente efficace. Risale al 1933 un articolo pubblicato sul *Lancet* in cui l'Autrice ipotizzava la presenza di un fattore emopoietico ancora ignoto nella crema spalmabile che molti Inglesi erano abituati ad utilizzare per insaporire il pane tostato delle loro colazioni e dei loro spuntini [1]. Si dovette attendere il 1941 quando un gruppo di studiosi Americani riuscì ad isolare questa misteriosa sostanza, fino ad allora tramandata come "fattore di Wills", isolandola dalle foglie di spinaci e proprio per questo motivo ribattezzata poi folato o acido folico [2]. Quattro anni più tardi, nel 1945, comparve sulla rivista *Science* un articolo del gruppo di un geniale medico Indiano trasferitosi negli Stati Uniti, Yellapragada Subbarow, che annunciava la sintesi dell'acido Folico da un estratto epatico [3]. Da questo momento l'acido folico avrebbe potuto essere utilizzato a fini terapeutici. Viene a conoscenza di questi studi un eminente pediatra americano, il dottor Sidney Farber, alle prese in quegli anni con il dramma della leucemia linfoblastica acuta del bambino e della severa anemia che ne accompagna il decorso. Farber, che lavorava a Boston, decide di somministrare l'acido folico a questi bambini ma dopo pochi tentativi arresta lo studio accorgendosi che il quadro ematologico andava incontro a un peggioramento drastico descritto da lui stesso come un "fenomeno di accelerazione". Di qui, la conseguente ed acuta intuizione del grande studioso di utilizzare in questi casi anziché l'acido folico, un suo inibitore. Nel 1948 Subbarow, che nel frattempo era diventato Direttore dei Laboratori della Lederle (una Divisione dell'American Cyanamid), a Pearl River nello stato di New York stava lavorando alla sintesi di un inibitore del folato, l'aminopterina, di cui aveva descritto gli effetti tossici in uno studio sull'animale [4]. Non si evince, dalle documentazioni disponibili, se Farber e Subbarow, i veri padri del Methotrexate, si siano conosciuti o si siano scritti ma certamente Farber aveva direttamente o indirettamente richiesto al medico Indiano di poter utilizzare questo inibitore nella terapia della leucemia linfoblastica del bambino.



Sidney Farber (1903-1973)



Yellapragada Subbarow (1895 -1948)

Nel Giugno del 1948 Farber pubblicava sul *New England Journal of Medicine* un articolo storico che illustrava per la prima volta nella storia della Medicina alcune remissioni temporanee di leucemia linfoblastica acuta ottenute con con aminopterina, l'inibitore dell'acido folico sintetizzato da Subbarow [5]. Questo articolo è oggi considerato il primo esempio di chemioterapia farmacologica e per questo Farber è ancora oggi considerato il padre della moderna chemioterapia oncologica. Per mitigare gli effetti collaterali del farmaco Farber chiese al gruppo dei biochimici della Lederle di ricercare un derivato egualmente potente ma meglio tollerato: nel 1949, dopo la morte improvvisa di Subbarow avvenuta in quello stesso 1948, il gruppo di ricercatori, recente orfano del grande biochimico Indiano, sintetizza un derivato dell'aminopterina sostituendo un idrogeno con un gruppo metilico in posizione 10: nasce così la N10-metil-aminopterina, poi ribattezzata Methotrexate. Saranno necessari nove anni per comprendere appieno il meccanismo d'azione di questo nuovo farmaco che si rivelò essere un inibitore della di-idrofolico reduttasi con conseguente interferenza sulla sintesi delle purine e degli acidi nucleici. Da allora il Methotrexate è diventato un agente fondamentale nella terapia di svariate affezioni oncologiche come la leucemia linfoblastica acuta, il coriocarcinoma, varie tipologie di linfomi, alcune neoplasie della testa e del collo, il carcinoma mammario e I tumori polmonari e ancora oggi è parte integrante di molti regimi polichemioterapici.

La prima segnalazione dell'impiego di una strategia anti-folica in ambito extra-oncologico risale al 1951 quando un gruppo di ricercatori Newyorkesi sotto la guida di Richard Gubner pubblica un articolo sugli effetti del tutto incoraggianti dell'aminopterina nell'artrite sperimentale indotta da Formaldeide nell'animale. Segue a breve distanza di tempo, nello stesso anno, la prima segnalazione dell'utilizzo dell'aminopterina in 7 pazienti con Artrite Reumatoide che avevano sperimentato con questo approccio un "marcato miglioramento". Nello stesso articolo viene menzionato anche il miglioramento della psoriasi che accompagnava l'artrite in un piccolo sottogruppo di questi pazienti [6]. Questa segnalazione ebbe il destino di restare per molti anni isolata e inascoltata, probabilmente perché tutta la comunità Reumatologica di allora era percorsa da un grande fervore scientifico nei confronti della scoperta del Cortisone condivisa proprio nel 1950 grazie agli studi di Hench che gli valsero il premio Nobel per la Medicina e anche perché si diffuse rapidamente una certa riluttanza in tutta la comunità reumatologica

ad accettare una terapia oncologica per le malattie reumatologiche in un momento in cui la terapia cortisonica sembrava poter risolvere al meglio anche i quadri clinici più complessi. Così, dovettero trascorrere quasi 20 anni perché le segnalazioni di Gubner trovassero uno sbocco clinico. Nel 1972 Rex Hoffmeister, un reumatologo pratico residente a Washington aveva segnalato gli effetti positivi del Methotrexate alla dose di 10-15 mg alla settimana in 29 pazienti con Artrite Reumatoide. In 11 pazienti era stato ottenuto un risultato assimilabile a una vera e propria remissione e quando il farmaco era poi stato sospeso l'autore aveva osservato una ripresa di malattia. Interrogato sul perché questa comunicazione, rimasta a livello di Abstract presentato all'ACR di quell'anno, non era stata poi pubblicata come articolo esteso, l'Autore aveva risposto che dato lo scarso interesse suscitato al Congresso aveva preferito evitare di sottomettere l'articolo a una rivista che l'avrebbe certamente rifiutato. Tuttavia, nel 1980 un altro reumatologo territoriale che lavorava a Seattle, Robert Wilkens, aveva pubblicato uno studio in aperto su 32 pazienti con Artrite Reumatoide trattati con Methotrexate a bassa dose settimanale riscontrando un miglioramento significativo in 2/3 dei casi. Finalmente, nel 1982, dopo avere faticosamente ottenuto una sponsorizzazione da parte di Lederle, Michael Weinblatt disegnava il primo studio controllato verso placebo con Methotrexate in una coorte di 28 pazienti con Artrite Reumatoide. Lo studio fu pubblicato il 28 Marzo 1985, esattamente 40 anni fa, sul *New England Journal of Medicine* [7]. Questo studio segna la fine della vicenda storica del Methotrexate e suggella il suo prepotente ingresso nella cronaca reumatologica quotidiana con una impressionante espansione in tutto il mondo, anche oltre l'Artrite Reumatoide. Alla luce di questi eventi così articolati, si può ben dire che la storia del Methotrexate non sia il frutto di scoperte casuali o di trasposizioni di evidenze che seguono il destino della cosiddetta "serendipity", ma che sia invece da intendersi come il frutto di una serie di concatenazioni logiche e di intuizioni successive da parte di grandi ingegni del secolo scorso che hanno alla fine portato a enormi benefici all'interno della comunità reumatologica.

Bibliografia

1. Wills L: The nature of the hemopoietic factor in Marmite *Lancet* 1933a 1:1283-1286
2. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ: The concentration of "folic acid". *J Am Chem Soc* 1941; 63:2284
3. Angier RB, Boothe JH, Hutchings BL, Mowat JH, Stokstad EL, Subbarow Y, Waller CW, Cosulich DB, Fahrenbach MJ, Hultquist ME, Kuh E, Northey EH, Seeger DR, Sickels JP, Smith Jr JM: Synthesis of a compound identical with the L.Casei Factor isolated from Liver. *Science* 1945; 102:227-228
4. Oleson JJ, Hutchings BL, Subbarow Y: Studies on the inhibitory nature of 4-aminopteroylglutamic acid. *J Biol Chem* 1948; 359-365
5. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Silvester RF, Wolff JA: Temporary remissions in acute leukemia of children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *New Engl J Med* 1948; 218: 787-793
6. Gubner R, August S, Ginsberg V: Therapeutic suppression of tissue reactivity. "Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221:176-182
7. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, Trentham DE: Efficacy of low-dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 1985; 28:818-22

STORIA DEI FARMACI IN REUMATOLOGIA: LA COLCHICINA

P. Marson

Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Se esiste un farmaco davvero “storico” in Reumatologia, questo non può che essere la colchicina, un tempo usata quasi esclusivamente per la cura delle varie forme di gotta (podagra, chiragra, gonagra, omagra...), e oggi sempre più applicato in diverse forme morbose.

Il termine *colchicina* trae origine dal *Colchicum Autumnale* (Fig.1), di cui è l'alcaloide tricyclico derivato dallo stesso. Questo poi, come denominazione, richiama la Colchide, antica nazione geograficamente corrispondente alla regione caucasica dell'attuale Georgia Occidentale, lungo la costa orientale del Mar Nero. Colchide: un mondo di magie e di veleni, la terra di Medea, i cui sortilegi – oltre che gli amori - furono fantasticamente raccontati nella letteratura greco-romana, da Euripide (480-406 a.C.) a Seneca (4 a.C.-65), da Diodoro Siculo (90-27 a.C.) a Ovidio (43 a.C.-17/18?).

Tradizionalmente l'introduzione in terapia della colchicina viene attribuita ad Alessandro di Tralles (ca. 525-605), medico bizantino, ma un lavoro recente (1) riconosce anche in autori precedenti, a partire da Teofrasto (371-287 a.C.), il suo uso dapprima come veleno e quindi come farmaco: tra questi, Dioscoride Pedanio (ca. 40-90) e Galeno (ca.129-216), i quali utilizzarono il termine *Hermodactylum*, e Luciano di Samosata (ca. 120-192), che scrisse due divertenti parodie sulla gotta, la *Podagra* e il *Pie' veloce* (2).

La diffusione moderna della terapia della gotta attraverso la colchicina avvenne nei secoli XVIII e XIX, a partire dall'Austria, con Anton von Störk (1731-1803) ed il suo *Libellus quo demonstratur colchici autumnalis radicem non solum tuto posse exhiberi hominibus, sed et ejus usu interno curari quandoque morbos difficillimos, qui aliis remediis non cedunt*, pubblicato a Vienna nel 1763, quindi in Francia, dove il farmaco entrava come principio attivo di alcuni prodotti anti-gottosi, come l'*Eau Médicinale d'Husson*, e in Inghilterra, dove la gotta era molto frequente (3). Negli stessi anni vi fu il passaggio della colchicina nella pratica terapeutica d'oltre Oceano, grazie agli scritti di Benjamin Rush (1746-1813), medico e politico americano, ma soprattutto in virtù dell'opera di divulgazione da parte di Benjamin Franklin (1706-1790), il quale, da gottoso qual era, utilizzava sistematicamente il farmaco.

Nell'Ottocento iniziarono gli studi chimico-farmaceutici sull'estratto di *Colchicum Autumnale*, a partire da quelli pionieristici dei francesi Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) e Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877), i quali svolsero ricerche specifiche su molti alcaloidi di origine vegetale, tra cui anche il chinino, la veratrina e la stricnina. Fu poi il chimico e farmacista tedesco Philipp Lorenz Geiger (1785-1836) il quale isolò definitivamente la colchicina, coniandone il nome.

In Francia si avviò poi la produzione industriale della colchicina, grazie alle capacità imprenditoriali di un farmacista parigino, Alfred Houdé (1854-1919) (Fig. 2), il quale fu il primo ad ottenere la colchicina sotto forma cristallizzata, permettendo di mettere a disposizione della classe medica e della pratica terapeutica il farmaco come granuli titolati ad un milligrammo di principio attivo. Ancora, Alfred Houdé, assieme a Jean-Baptiste-Vincent Laborde (1830-1903), fu autore di un testo in cui, fra l'altro, s'indicavano gli schemi di trattamento, sia nell'attacco acuto di gotta che nella prevenzione dello stesso (4), anticipando alcuni modelli terapeutici che sarebbero stati successivamente introdotti.

Già nel XIX secolo, e prima di conoscere il principale meccanismo d'azione della colchicina, ovvero l'arresto della crescita dei microtubuli, con blocco della mitosi in metafase e, conseguentemente, della replicazione cellulare, individuato dal patologo siciliano Biagio Pernice nel 1889, il trattamento con colchicina era stato applicato in condizioni cliniche diverse dalla gotta.

Ci piace, in questa sede, ricordare l'utilizzo presso l'Ospedale SS. Giovanni e Paolo di Venezia, nel reparto diretto da Giacinto Namias (1810-1874), che così si esprimeva (*Giornale Veneto di Scienze Mediche, Serie Seconda, Gennaio 1862, Tomo XIX, pp. 31-2*):

"Ho raccolto parecchi fatti sull'uso della colchicina che si trovò utilissima nei reumatismi muscolari ed articolari febbrili ed afebrili: recò poi qualche momentaneo vantaggio nelle idropisie. Il dott. Glasi, mio assistente, ne ha fatto una sagace relazione (...). Mi propongo ora d'investigare se la colchicina abbia una speciale azione contro i reumatismi, ch'io vidi rapidamente guariti per la sua efficacia, o se il felice risulamento si debba alle evacuazioni acquee provocate per vomito o per secesso, e alla stessa azione sul tubo gastro-enterico comune agli altri farmaci emeto-catartici."

Da alcuni decenni è nota la pleiotropia terapeutica della colchicina, tanto da renderla una sorta di panacea (5): oltre alla gotta, essa ha infatti trovato applicazioni, consolidate od occasionali, in molte malattie, alcune delle quali di pertinenza anche reumatologica, come ad esempio la febbre mediterranea familiare oppure la crioglobulinemia mista. Ma sono soprattutto le indicazioni cardiovascolari ad aprire oggi nuovi scenari, in particolare nella prevenzione dell'evoluzione della malattia aterosclerotica, i cui correlati infiammatori sono noti fin dal XIX secolo.

Non va poi dimenticato che il *Colchicum autumnale* - e di conseguenza la colchicina, il cui margine terapeutico è notoriamente ristretto - è un veleno assai potente, anche per eventi accidentali (in questo senso la forte somiglianza con il *Crocus sativus*, fonte dello zafferano, può essere pesantemente ingannevole).

Tuttavia, la bellezza di un prato disseminato di colchici nella stagione d'autunno è straordinaria, motivo per cui esso è stato l'ispirazione di alcuni componimenti poetici: si pensi a *Les colchiques* di Guillaume Apollinaire (1880-1910) [*"Le pré est vénéneux mais joli en automne"*], e in particolare a Guido Gozzano (1883-1916). Questi andava a chiudere quel che è forse il suo capolavoro, e comunque una delle poesie d'amore più struggenti d'ogni tempo, pur nell'ironia leggera che tutta la pervade (*La Signorina Felicità ovvero la Felicità*), con l'immagine, densa di forza evocativa e di composta nostalgia, di una distesa sparsa di corolle di colchico (*il bel fior malvagio*), che osservano silenziosamente il commiato del poeta da una stagione felice appena trascorsa:

*Nel mestissimo giorno degli addii
mi piacque rivedere la tua villa.
La morte dell'estate era tranquilla
in quel mattino chiaro che salii
tra i vigneti già spogli, tra i pendii
già trapunti di bei colchici lilla.*

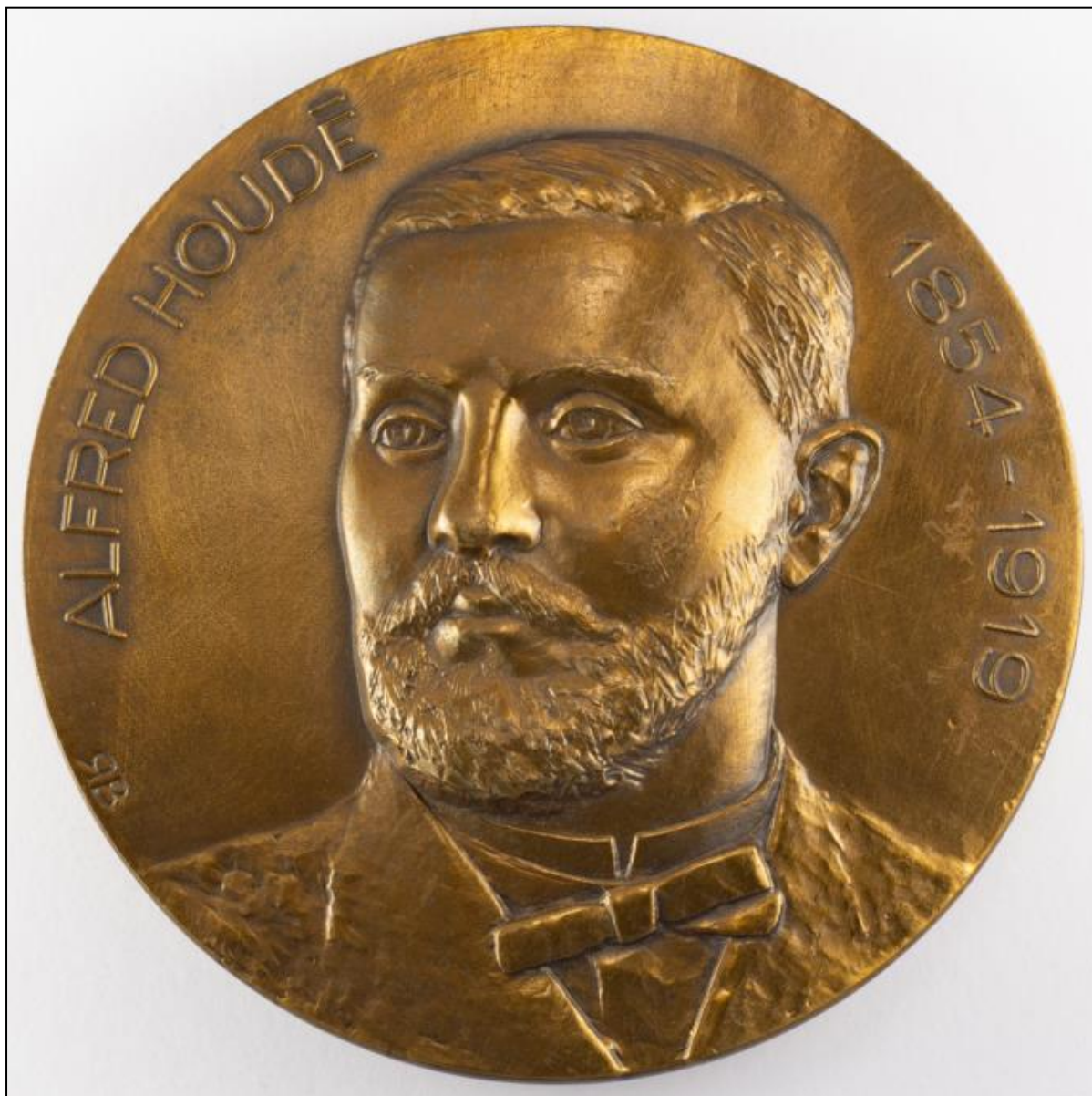
Bibliografia

1. 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; 37:540-5.
2. Luciano di Samosata. *La Podagra* (Tedeschi G, ed), Argo, Lecce, 1998.
3. Porter R, Rousseau GS. *Gout: The patrician malady*. Yale University Press, New Haven & London, 1998.
4. Laborde JBV, Houdé A. Le colchique et la colchicine: histoire naturelle, chimie et pharmacologie, physiologie, toxicologie, thérapeutique. Steinheil, Paris, 1887.
5. Wallace SL. Colchicum: the panacea. Bull NY Acad Med 1973; 49:130-5.

Fig. 1. *Colchicum autumnale*. Da *Miller's Dictionary*, G. Henderson, London, 1836.



Fig. 2. Alfred Houdé (1854-1919).



THE MAKING OF CORTISONE: HISTORICAL MILESTONES IN THERAPEUTIC EVOLUTION

E. Damiani

Department of Biomedical Sciences, University of Padova, School of Medicine, Padova, Italy.

The 1950 Nobel Prize recognized cortisone as a medical breakthrough. Initially regarded as a possible cure for rheumatoid arthritis, it proved instead to be a powerful symptomatic therapy. Its use paved the way for modern anti-inflammatory steroids, now vital in autoimmune and emergency care. Despite side effects and resistance, glucocorticoids remain widely prescribed. This achievement rested on centuries of adrenal research.

The adrenal glands were first described by Bartolomeo Eustachio (1500–1574) in *Opuscula Anatomica* (1564) (1) as *glandulam reni incumbentem*. The anatomical plates prepared by Eustachio were published posthumously in 1714 by Giovanni Maria Lancisi (1654–1720), delaying recognition of Eustachio's discovery. In the 17th century, Caspar Bartholin the Elder (1585–1629) named them *capsulae atrabilariae*, while Giulio Cesare Casseri (1552–1616) provided the first illustration as *renes succenturiati*. The term “adrenal” was introduced by Richard Owen (1804–1892) in 1863. Long before, Jean Riolan the Younger (1580–1657) had been the first to emphasize that in the fetus the adrenal glands are proportionally larger than in the adult. Later, Govert Bidloo (1649–1713) published the earliest illustration of neonatal adrenal glands, depicting them as unusually large. Yet, despite these anatomical advances, the physiological role of the adrenal glands remained elusive and largely speculative.

The microscopic phase began with Moritz Nagel (1801–1871), who in 1836, using the achromatic microscope, first distinguished cortex (*Rindensubstanz*) from medulla (*Marksustanz*) (2) (Fig. 1), dispelling the myth of a hollow structure. His pioneering observations laid the foundation for histological characterization of adrenal tissue. In 1866, Julius Arnold (1835–1915) introduced the enduring subdivision of the adrenal cortex into three zones — *glomerulosa*, *fasciculata*, and *reticularis* — based on vascular architecture, a classification that remains fundamental today. The microscopy also revealed the distinctive role of the adrenal medulla. In 1865, Jakob Henle (1809–1885) observed that potassium bichromate selectively stained medullary tissue, a phenomenon later termed the “chromaffin reaction.” This staining property led Heinrich Stilling (1853–1911) (Fig. 2) in 1890 to propose the term “chromophile cells,” and Alfred Kohn (1867–1959) in 1898 refined it to “chromaffin cells,” emphasizing their affinity for chromium salts. These cells, located in the adrenal medulla, were soon recognized as neuroendocrine elements closely linked to the sympathetic nervous system.

The experimental physiology phase was initiated by Addison's description of Addison's disease (1855). Brown-Séquard's adrenalectomy experiments highlighted the glands' vital role but subsequent work by other authors produced conflicting results. Stilling clarified these inconsistencies by demonstrating compensatory hypertrophy, showing cortical cells could proliferate after partial excision or in accessory glands (3). In the early 20th century, Nicola Pende (1880–1970) provided decisive proof of the cortex's indispensability through staged cat experiments (4), while subsequent research mapped the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and developed replacement therapies with adrenal extracts, effective by the 1920s.

The biochemical phase advanced in the 1930s, when Edward Calvin Kendall (1886–1972) at Mayo Clinic, and Tadeusz Reichstein (1897–1996) in Switzerland independently isolated crystalline adrenal compounds. Kendall's *Compound E* was later shown to be identical to Reichstein's *Substance Fa*. During World War II, the U.S. National Research Council (1941) organized a consortium including Kendall, Reichstein, and Merck. In 1944, Lewis Hastings Sarett (1917–1999) at Merck achieved partial cortisone synthesis from bile-derived deoxycholate, published in 1946.

The clinical phase was defined by Philip Showalter Hench (1896–1965) at the Mayo Clinic, who observed remission of RA during jaundice and pregnancy and hypothesized an “*antirheumatic substance X*”. In

collaboration with Kendall, Hench decided in 1941 to test *Compound E*. On September 21, 1948, the first patient treated with cortisone showed dramatic improvement within days (5), results soon corroborated with ACTH and oral cortisone acetate. These findings, presented in 1949, transformed RA therapy and culminated in the 1950 Nobel Prize awarded to Hench, Kendall, and Reichstein. Subsequent milestones included cortisone's total synthesis (1951–52), commercialization, and recognition that cortisol was the active hormone form. Although side effects such as fluid retention and metabolic disturbances emerged, semisynthetic analogues improved tolerability. Cortisone's introduction marked a decisive turning point in clinical medicine, establishing glucocorticoids as potent anti-inflammatory agents that remain indispensable today.

Bibliography

1. Eustachi B. *Opuscula Anatomica*. Venetiis: Vincentius Luchinus, 1564.
2. Nagel M. Über die Struktur der Nebennieren. Arch Anat Physiol wissensch Med. Berlin; 1836:365-83.
3. Stilling H. A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison. Rev Médecine. 1890; 10:808-31.
4. Pende N. *Patologia dell'apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici*. Roma: Società Editrice Libreria, 1909.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949; 24:181-97.

Fig. 1. Plate XV of Moritz Nagel's 1836 work *Über die Struktur der Nebennieren*. Fig. 1 shows a transverse section of the adrenal gland of the sheep, enlarged sevenfold in diameter. a, The lumen of the *V. suprarenalis*; b. The medullary substance consisting largely of a tissue of veins. c. The cortical substance with its capillaries, which are injected through the *V. suprarenalis* with glue water.

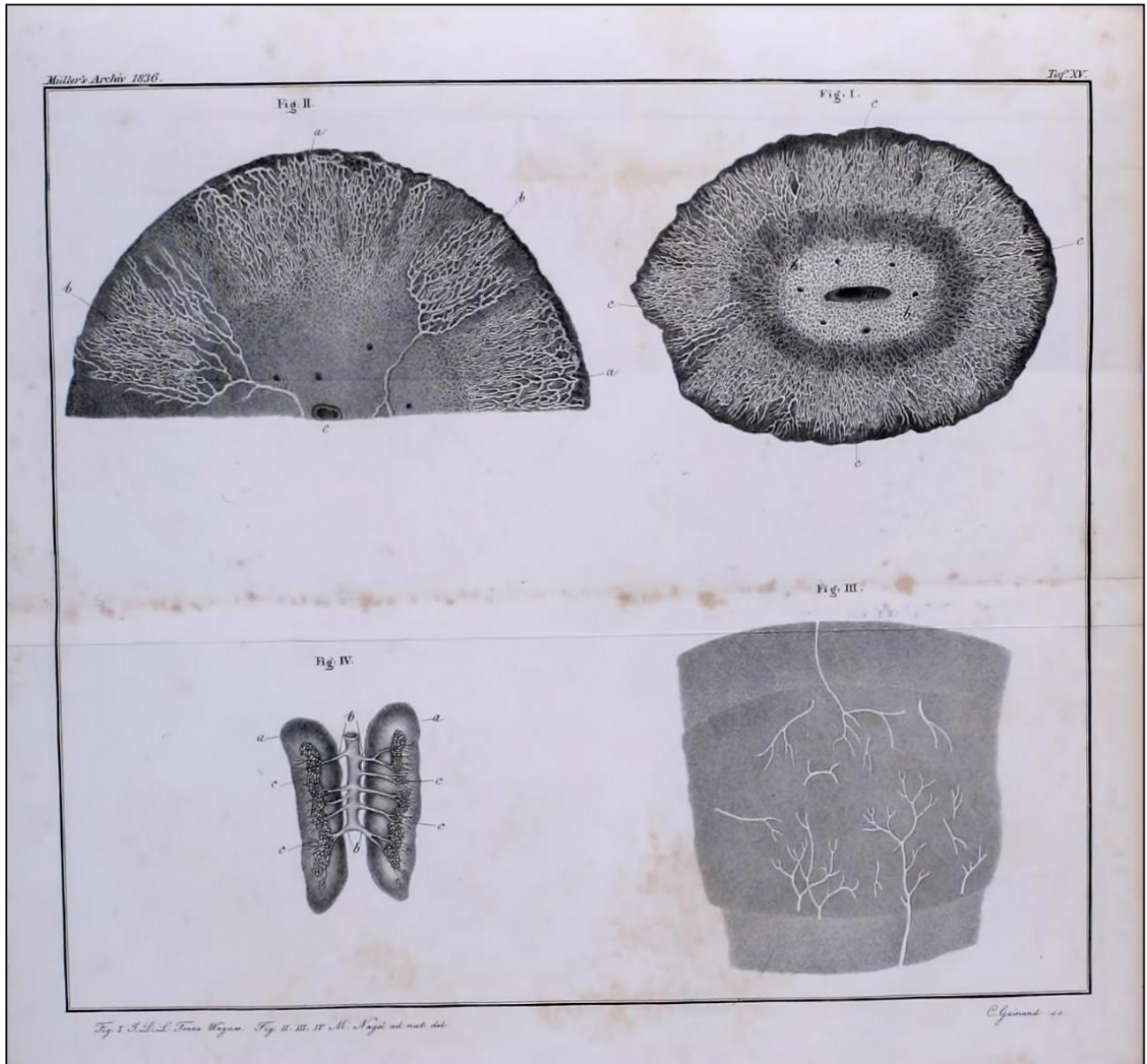
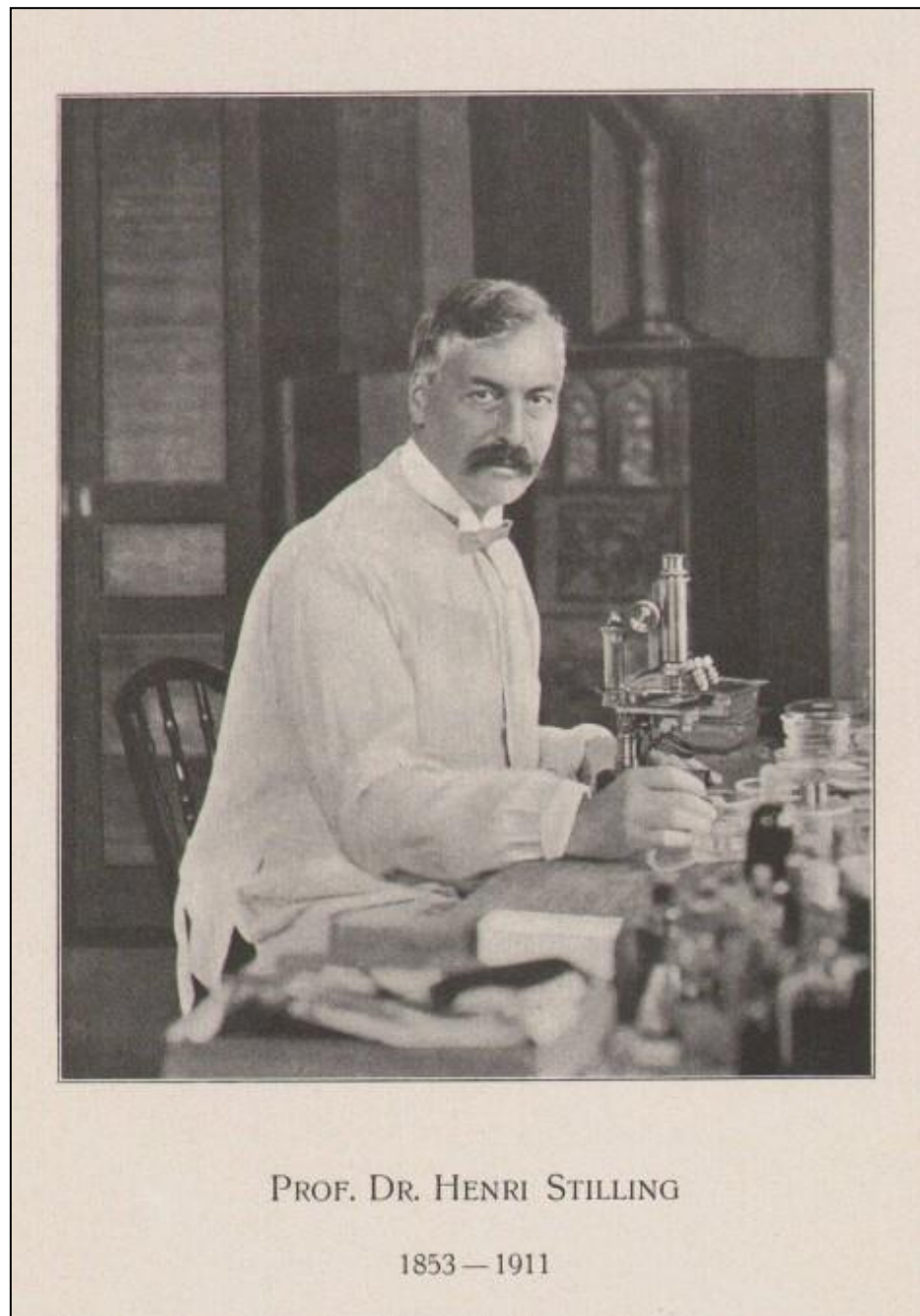


Fig. 2. Prof. Dr. Henri Stilling (1853–1911), German-born anatomist and pathologist naturalized Swiss, active in Lausanne. Photographed at his laboratory desk, surrounded by scientific instruments, reflecting his contributions to adrenal physiology and experimental pathology.



STORIA DEI FARMACI IN REUMATOLOGIA: NERIDRONATO

D. Gatti, G. Adami

UOC Reumatologia, Università di Verona.

La storia dei bisfosfonati inizia molto prima dell'idea di utilizzarli come farmaci. Nella seconda metà del 1800 composti con legame P-C-P, analoghi stabili del pirofosfato, iniziarono ad essere impiegati in ambito industriale, come antincrostanti e agenti complessanti nelle acque industriali, nei detergenti e nei fertilizzanti. Bisogna aspettare il decennio del 1960, quando Herbert Fleisch (1933-2007) e altri ricercatori intuirono che questi analoghi del pirofosfato, grazie all'elevata affinità per l'idrossiapatite, potevano inibire selettivamente il riassorbimento osseo.

Il primo bisfosfonato usato nell'uomo fu l'etidronato inizialmente in malattie calcificanti rare e poi nella malattia di Paget dell'osso. Tra gli anni '80 e '90 vennero sviluppati i bisfosfonati contenenti azoto (pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), molto più potenti, che hanno esteso l'impiego clinico a gran parte delle malattie ossee: osteoporosi post-menopausale e da glucocorticoidi, metastasi ossee, mieloma multiplo e ipercalcemia maligna, eccetera.

Il neridronato (acido neridronico) è un amino-bisfosfonato di seconda generazione, sviluppato nel 1986 da parte dell'Istituto Gentili S.p.A. (Pisa) esclusivamente per uso parenterale e strutturalmente simile ad alendronato e pamidronato,

Lo sviluppo clinico del neridronato negli anni '90 ha una storia unica al mondo essendo stato studiato e poi registrato in Italia su richiesta di un'associazione di pazienti con malattia rara: l'osteogenesi imperfetta (AsItOI). Lo studio randomizzato con infusioni e.v. trimestrali fu ideato e realizzato dal Prof. Silvano Adami (1947-2016) a Verona sia negli adulti che nei bambini grazie al contributo della Pediatria della stessa Università ed al lavoro dei Prof. Luciano Tatò e Franco Antoniazzi. I risultati furono estremamente positivi, dimostrando aumenti importanti di Densità Minerale Ossea (BMD) a colonna vertebrale e femore, con riduzione del tasso di fratture e assenza di effetti negativi sulla crescita staturale. Un grande merito va riconosciuto alla AsItOI che convinse molti pazienti a venire regolarmente a Verona per ricevere la terapia. Di fronte a questi risultati, il neridronato fu registrato in Italia per osteogenesi imperfetta, ed in tal modo fin dall'ora l'Italia è e rimane l'unico paese al mondo che può vantare una cura autorizzata per i pazienti affetti da questa malattia. Per di più, il neridronato rimane l'unico bisfosfonato approvato in età pediatrica nel contesto italiano.

Negli anni successivi la molecola stata studiata in tante altre condizioni quali morbo di Paget, nelle forme di osteoporosi post-menopausale e secondarie (iperparatiroidismo primario, glucocorticoidi cronici, trapianto d'organo, β -talassemia, distrofia muscolare di Duchenne, neoplasie) e nella sindrome dolorosa regionale complessa di tipo 1 (CRPS-1).

In conclusione, il neridronato è un bisfosfonato "nato" e sviluppato in Italia supportato da un'ampia letteratura in molte altre condizioni caratterizzate da elevato rimodellamento osseo e/o edema osseo doloroso. Il suo uso è autorizzato per il morbo di Paget osseo insieme ad altri bisfosfonati e nell'osteogenesi imperfetta e CRPS-1 due patologie in cui è l'unico farmaco utilizzabile *in label*.

Bibliografia

1. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011; 49:2-19.
2. Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003; 18:126-230
3. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:758-63.
4. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Adami S. Clinical development of neridronate: potential for new applications. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9:139-48.
5. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:534-42.

MONSIGNOR DELLA CASA E GOTTA

A. Pérez Negrete

Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Monsignor Giovanni della Casa (1503–1556) fu affetto da chiragra, una forma di gotta localizzata alle mani che, come emerge con chiarezza dalla sua corrispondenza, condizionò profondamente la sua vita quotidiana, l'esercizio delle funzioni pubbliche e l'attività letteraria. Le lettere consentono non solo di seguire l'andamento della malattia, ma anche di coglierne l'impatto umano e sociale, restituendo un quadro concreto del rapporto tra corpo sofferente, scrittura e ruolo politico nel pieno Cinquecento.

Nato nel Mugello il 28 giugno 1503, Giovanni della Casa ricevette una prima formazione in Toscana, per poi trasferirsi a Bologna alla fine del 1524, dove intraprese gli studi di diritto. In questo contesto entrò in relazione con Ludovico Beccadelli (1501-1572), Carlo Gualteruzzi (1500-1577) e Giovan Agostino Fanti (1496-1576), legami che lo introdussero nel circolo letterario comprendente, tra gli altri, Girolamo Casio de' Medici (1464-1533) e Alfonso (1475-1525) e Galasso Ariosto (1490-1546). Tra il 1527 e il 1529 soggiornò a Padova per apprendere il greco, disciplina allora fortemente valorizzata anche grazie alle imprese editoriali di Aldo Manuzio (1449-1515); vi fece ritorno alla fine del 1531 per seguire le lezioni di Lazzaro Buonamici (1479-1552).

Stabilitosi a Roma nel 1532, Della Casa frequentò l'Accademia dei Vignaioli e strinse rapporti con Francesco Maria Molza (1489-1544) e Gandolfo Porrino (?-1552). Dopo la morte di Clemente VII (1478-1534), Paolo III, al secolo Alessandro Farnese (1468-1549) lo nominò chierico della Camera apostolica e, nel 1540, commissario per le decime in Romagna. Tornato a Roma nel marzo 1541, ottenne il titolo di monsignore e, tra il 1543 e il 1544, la sede arcivescovile di Benevento, che tuttavia amministrò sempre tramite rappresentanti. Nell'agosto 1544 fu nominato nunzio apostolico a Venezia, incarico di particolare delicatezza politica, che comportava la difesa della giurisdizione ecclesiastica, la repressione dell'eresia e la vigilanza sui preparativi del Concilio di Trento.

È proprio durante la nunziatura veneziana che compaiono le prime attestazioni documentarie della malattia. Nel dicembre 1544, a pochi mesi dall'arrivo in laguna, Alessandro Farnese, ovvero papa Paolo III, scriveva da Roma solidarizzando con il prelato e riconoscendo che «*il mal di Vostra Reverendissima Signoria grava a tutti gli amici et servitori suoi*» (1). Negli anni successivi, le lettere mostrano come la malattia interferisse concretamente con lo svolgimento degli incarichi: Della Casa confessa che i «*negoti*» e le «*cose*» pontificie subiscono ritardi a causa della stessa.

In una lettera a Piero Vettori (1499-1555) del 4 marzo 1545, il nunzio precisa: «*non ho potuto risponder prima alla lettera di Vostra Signoria de' VII de febraio che sono stato impedito da le podagre, anzi chiragre, che mi hanno occupato a punto la man diritta molti giorni*» (2). Il riferimento esplicito alla mano destra assume un valore particolare se messo in relazione con il ritratto eseguito da Jacopo Carucci detto il Pontormo (1494-1557) intorno al 1540–43, in cui appare evidente il gonfiore di entrambe le mani (Fig. 1). La consapevolezza della malattia era condivisa anche dai superiori: Farnese, con tono indulgente, osservava che «*poi che Vostra Signoria è guarita della podagra, in modo che potrà negoziare personalmente, si aspetta qualche risoluzione*» (3).

Nel 1545, in seguito alla pace di Crépy e al mutamento della politica di Paolo III, si profilò l'ipotesi di una nomina di Della Casa alla nunziatura in Francia. Il prelato, tuttavia, si affrettò a rappresentare l'incompatibilità tra le proprie condizioni fisiche e un incarico tanto gravoso. In una lunga lettera del 23 ottobre 1545, sottolineava come egli fosse «*molestato et afflitto da le podagre et dai dolori renali molte*

volte ogni anno, le quali infirmità mi tolgono ancho di quel poco vigor d'animo che io harei naturalmente» necessario al servizio pontificio, giungendo a supplicare che fosse designato «*nuntio più atto et più forte di me*». La risposta di Farnese, pur senza giungere a una decisione definitiva, riconosceva che questi aveva accolto tali considerazioni «*tuto benignamente*».

Durante la nunziatura veneziana, Della Casa agì anche come rappresentante dell'Inquisizione romana universale, istituita nel 1542. In questo ruolo si distinse per un'azione repressiva particolarmente incisiva, in particolare contro la circolazione di testi ritenuti eretici. Episodi come il rogo dei libri rinvenuti nella casa di Febo Cappello o l'accusa contro Francesco Maria Strozzi si collocano in una fase in cui la malattia non concedeva tregua. Nel febbraio 1546 Farnese lo esentava dal frequentare le prediche, «*poi che per la podagra non haverà a mio credere goduto in tutto il Carnasciale*» (5). Poche settimane dopo, il nunzio lamentava di essere stato nuovamente impedito «*mentre che io sono stato impedito [...] [con le podag]re*». Nel tentativo di alleviare i dolori, faceva ricorso a cure allora ritenute efficaci: «*questi tre dì sono stato in casa per finir le purghe*» (6).

Negli anni Cinquanta, tornato stabilmente a Roma, Della Casa rifiutò una nuova proposta di nunziatura francese avanzata da Giulio III. Dopo un ultimo soggiorno veneziano, si ritirò nel Trevigiano, a Nervesa, presso la badia dei conti di Collalto, dove si dedicò alla stesura del *Galateo ovvero Trattato de 'costumi e modi che si debbono tenere o schifare nella comune conversazione*, pubblicato postumo a Venezia nel 1558. Il testo, maturato a partire dalle conversazioni con Galeazzo Florimonte (1484-1565), si presenta come un manuale di educazione civile fondato su una struttura essenziale che lega espressione, manifestazione e comportamento, offrendo un modello normativo per la vita sociale delle élite del primo e secondo Cinquecento. La fortuna dell'opera fu tale che il termine *galateo* divenne presto sinonimo di buona educazione.

Anche in questa fase finale, la chiragra rimase una presenza costante. Le lettere indirizzate al già citato Piero Vettori tra il 1551 e il 1554 attestano che «*io era et sono il più del tempo con le dita gottose*» (7), condizione che comprometteva la grafia e i movimenti della mano. Ciò nonostante, Della Casa continuò a scrivere e a esercitare le proprie passioni letterarie, inviando componimenti in versi e chiedendo giudizi critici. Nel 1554 allegava a una lettera «*una ode [...] fatta da me con molta affettion di animo*», insieme a «*un sonetto [...] fatto mezzo in farnetico, havendo io le podagre con vigilia perpetua*» (8).

Giovanni della Casa morì a Roma nel 1556, mentre svolgeva il suo ultimo incarico come primo segretario pontificio. La sua vicenda indica come la malattia non costituisca un semplice dato biografico marginale, ma un elemento strutturante dell'esperienza intellettuale e politica, capace di incidere sulle pratiche della scrittura, sull'esercizio del potere e sulla rappresentazione di sé nel contesto della cultura rinascimentale.

Bibliografia

1. Moroni O. *Carlo Gualteruzzi (1500-1577) e i corrispondenti*, Città del Vaticano, Biblioteca Apostolica Vaticana, 1984, p. 162.
2. Carrara E. *Il carteggio in volgare di Giovanni della Casa con Piero Vettori*, in *Giovanni Della Casa: ecclesiastico e scrittore*, a cura di Carrai S, Atti del Convegno (Firenze-Borgo San Lorenzo, 20-22 novembre 2003), Roma, Edizioni di Storia e Letteratura, 2007, p. 141.
3. *Corrispondenza con Alessandro Farnese*, vol. I (ca. 1540-1546), Edizione e Commento a cura di Comelli M, Roma, Edizioni di Storia e Letteratura, 2020, lettera 50, p. 160.
4. *Ibidem*, vol. I, lettera 96, p. 237.

5. Ibidem, vol. I, lettera 127, p. 296.
6. Ibidem, vol. I, lettera 139, p. 326.
7. Carrara E, *Il carteggio in volgare di Giovanni della Casa con Piero Vettori*, (v. voce bibliografica 2), p. 149.
8. Ibidem, p. 163.

Fig. 1. Jacopo Carucci detto il Pontormo (1494-1557), *Ritratto di monsignor Della Casa*, olio su tavola, 1540-1543, National Gallery of Art di Washington.



FLANNERY O'CONNOR E LES

R. Petri

Flannery O'Connor (1925-1964) non ha mai goduto di buona salute anche quando si poteva pensare fosse una bambina come le altre. Fin da piccola ha dovuto indossare scarpe ortopediche che l'hanno messa in seria difficoltà con gli altri bambini, che le hanno fatto nascere numerosi complessi. Primo tra tutti: si trovava brutta e non capiva come i genitori potessero amarla. Non era brutta. Ci sono molte foto a dimostrarlo. Giovanissima, le è stata diagnosticata un'artrite reumatoide. Suo padre Edward O'Connor era già morto da qualche anno di lupus e la moglie Regina Cline aveva chiesto ai medici se era ereditabile. Le dissero di no. Ma non era vero. Il marito morì in tre anni. A venticinque anni, a Flannery venne diagnosticato proprio quel lupus che non era ereditabile. La madre preferì non dirglielo. Lo confidò a Sally, la sua più cara amica, che dopo un anno, però, non riuscì più a tacere. *"Meno male"* rispose Flannery. *"Io ero certa di avere il lupus. Ma loro dicevano che era artrite. Ti ringrazio di avermelo detto. Meglio malata che pazza."*

DENNIS POTTER E L'ARTRITE PSORIASICA.

R. Scarpa

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università FEDERICO II e Clinica Mediterranea SpA, Napoli.

Dennis Christopher George Potter è stato un drammaturgo televisivo, scrittore, giornalista e sceneggiatore inglese, nato a Forest of Dean nel 1935 e morto a Ross-on-Wye nel 1994.

Quando nacque, per ovvie ragioni tecnologiche, la professione di drammaturgo televisivo non esisteva. Ciò gli procurò in seguito grande soddisfazione, in quanto aveva creato nella vita e nella professione qualcosa di veramente nuovo. Studiò Filosofia, Politica ed Economia ad Oxford e durante il corso universitario, a seguito di una fortuita intervista per un documentario della BBC, entrò in seguito nell'emittente televisiva, come tirocinante. Successivamente divenne reporter del quotidiano laburista *Daily Herald*. Nel 1961, mentre seguiva come giornalista un incontro dei Giovani Conservatori, improvvisamente sviluppò un'artrite di ginocchio che gli impedì di alzarsi successivamente dalla sedia al tavolo della sala stampa. In ospedale, dove fu portato con sollecitudine, il quadro clinico peggiorò rapidamente verso una poliartrite che, nelle ore successive, a seguito della comparsa sul corpo di un'estesa eruzione di placche rosse e squamose, fu riconosciuta e diagnosticata come artrite psoriasica. Dopo una breve e spontanea remissione, nel 1964 Potter ebbe un'improvvisa ripresa della malattia, a seguito della quale fu costretto ad abbandonare il giornalismo attivo e dovette inventarsi il ruolo di critico televisivo, più consono alla sua incombente invalidità. A metà degli anni settanta iniziò a scrivere testi teatrali, infilando la penna in mani ormai perennemente chiuse in pugni gonfi e rossi, a causa della sua artrite. Quattro testi teatrali furono acquisiti dalla BBC e trasmessi con successo nel periodo 1965-1966. Nel 1986, la domenica sera, dal 16 novembre al 21 dicembre, il canale BBC1 trasmise la fortunatissima serie dal titolo *The Singing Detective (Il Detective Cantante)*, con il famoso attore Michael Gambon (1940-2023) che interpretava il personaggio autobiografico di Philip E. Marlow, uno scrittore ricoverato in ospedale perché affetto da artrite psoriasica. Nel febbraio del 1994 Potter scoprì di essere affetto da un tumore del pancreas, dichiarato peraltro, ormai inoperabile. Morì nel successivo mese di giugno.

Bibliografia

1. Cook JR. *Dennis Potter: A Life on Screen*, Manchester and New York: Manchester University Press, 1998, p. 211, 216, 225, 242.
2. Thompson K. *Storytelling in Film and Television*, Harvard University Press, 2003, pp. 110-2.
3. Corliss T. *That Old Feeling: Potter's Field*, 25 aprile 2003, da Time.com
4. Lynskey D. *Better late than never*, *The Guardian*, 11 settembre 2008.

SATURNISMO

A. Cozza

Università degli Studi di Padova, Padova; Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Nel 1912, nel *Bollettino dell'Ispettorato del Lavoro* (volume III, n. 1-2, gennaio-febbraio 1912), pubblicazione del Ministero di Agricoltura, Industria e Commercio, Ufficio del Lavoro, viene pubblicata la relazione del prof. Luigi Carozzi (1880-1963) intitolata *"Inchiesta igienico-sanitaria nell'industria poligrafica in Italia"* (1).

In tale disamina il prof. Carozzi, nell'affrontare le varie patologie che potevano colpire la categoria lavorativa degli *"addetti all'industria grafica"* (*"compositori"* e *"impressori"*), si sofferma estesamente anche sul *saturnismo*, condizione determinata dall'intossicazione da piombo. L'approccio delle rilevazioni si fondava sulla metodologia statistico-epidemiologica:

"Io volevo cioè corrispondere ai più semplici postulati della statistica: raccogliere rilievi su larghe basi di massa e di tempo per gruppi professionali ben definiti, tenendo preciso calcolo dei casi di malattia, di morte, rilevando in modo esatto l'età, la mansione speciale dell'operaio censito, ecc."

L'obiettivo era quello di raccogliere dati, tramite la compilazione di un questionario, per tutta la penisola italiana, anche se la numerosità campionaria risultò ridotta rispetto all'attesa della iniziale progettualità. Vennero raccolti i dati, per i centri censiti, di 3.620 lavoratori (su un totale di 7.342 al 31 dicembre 1908). Il maggior numero di dati (in cifre assolute) proveniva principalmente dalle città di Milano, Torino, Firenze, Udine e Napoli. L'inchiesta di Carozzi si focalizzò anche e soprattutto sulla *Morbilità dei compositori ed impressori*. Questi ultimi dati furono attinti dalle serie storiche di dati inerenti principalmente a Milano e, in misura minore, a Napoli, Venezia, Roma, Firenze e Torino del periodo 1872-1909.

Secondo la relazione redatta da Carozzi, la mortalità dei tipografi di Milano, Napoli, Venezia, Torino, Firenze e Roma era di 1,3 individui su 100 malati (tra i soci delle Società mutue di riferimento), a cui si aggiungeva una quota di malati, paria a 0,4 su 100, non appartenenti alle mutue. Carozzi rilevò come i dati della sua inchiesta fossero in linea coi dati delle statistiche di altri paesi europei.

A ben guardare, quella del *saturnismo* era una problematica cocente dell'Italia post-unitaria e liberale, che stava tentando di investire nello sviluppo industriale. L'intossicazione da piombo, secondo la letteratura medica dell'epoca, si poteva presentare in una forma *"acuta"* e in una *"cronica"*.

La forma cronica era quella più subdola, scandita da un assorbimento costante del piombo e da una sua eliminazione estremamente lenta: *"il piombo si elimina con una lentezza straordinaria dall'organismo, e ciò dà ragione della possibilità d'avvelenamenti seguiti all'ingestione continua di tenuissime dosi di piombo. [...] Essendo l'eliminazione difficile, a poco a poco si accumula fin che ad un certo momento compare l'intossicazione. L'accumulo del veleno può avvenire così lentamente che assai spesso passano molti anni prima che si noti alcun fenomeno morboso dipendente dal piombo."* (2).

Tra i principali segni e sintomi di avvelenamento cronico si riscontravano la cachessia saturnina, un anello grigiastro al colletto dentale, alcune reazioni cutanee, la ben nota colica saturnina, la stitichezza, polso *"duro, teso, raro"*, artralgie e mialgie, varie manifestazioni a carico dei reni, la paralisi saturnina, l'encefalopatia saturnina. Si rilevava, talvolta, anche la *gotta saturnina*. Secondo quanto riportava Luigi Sabbatani (1863-1928), per i casi di gotta saturnina *"si tratterebbe di gottosi od individui predisposti alla gotta, nei quali sopravviene una intossicazione saturnina. La gotta però in simili individui acquista dei caratteri speciali che giustificano la denominazione di gotta saturnina, ha una evoluzione più rapida e gli accessi si alternano con quelli della colica"* (2).

Il trattamento del saturnismo cronico prevedeva, secondo la farmacopea di fine Ottocento e primo Novecento, la somministrazione di ioduro di potassio e il ricorso, in certi casi, ai narcotici, alla stricnina

e all'elettroterapia. Il principale mezzo di trattamento era però rappresentato dalla *profilassi*, al fine di ridurre il più possibile l'avvelenamento da piombo.

La necessità di contenere e gestire la problematica fece sì che si promossero, tra fine Ottocento e primo Novecento, azioni di alfabetizzazione e divulgazione medica tese a contrastare il saturnismo. Ne è un esempio la disamina del primo quarto del XX secolo, inserita in una più ampia trattazione dedicata all'*Igiene professionale*, pubblicata tra i volumi della *Biblioteca della Università popolare milanese e della Federazione italiana delle biblioteche popolari* (3). Tale analisi aveva come obiettivo la promozione della salute tra i lavoratori. Il saturnismo è la condizione che da subito viene menzionata nella *Prima lezione* di introduzione alle patologie lavoro-correlate. Sempre in questa prima lezione, nel paragrafo *Cosa dicono le statistiche*, il saturnismo viene annoverato tra le cause che rendono “*professioni pure molto insalubri*” quelle di verniciatori e tipografi che, all'epoca, come riportato, erano gravate da una significativa mortalità proprio a causa dell'assorbimento del piombo. Un approfondimento specifico sul saturnismo viene condotto nella *Seconda lezione* del volume, intitolata *Il saturnismo, ovvero il più frequente avvelenamento professionale*: un gran numero di lavoratori, infatti, rientrava nelle categorie professionali esposte al rischio di avvelenamento da piombo quali, a solo titolo esemplificativo, i fonditori di piombo, i verniciatori, i tipografi e tutte le professioni che maneggiano il piombo a vari livelli. Si sottolineava, come facile intuire, che la prima strategia da perseguire per ridurre gli avvelenamenti da piombo fosse quella di ridurre al massimo l'esposizione del lavoratore.

Un'azione di risonanza collettiva sarebbe stata opportuna: “*fra i provvedimenti suggeriti per impedire l'avvelenamento da piombo negli operai, alcuni sono o possono essere imposti con disposizioni legislative, come ad esempio il divieto dell'uso di date sostanze contenenti piombo, le visite periodiche degli operai esposti all'intossicazione saturnina, le condizioni igieniche dei locali di lavoro, ecc.*” (Baila, s.d. ma ante 1915).

A queste azioni si dovevano affiancare quelle operate dal singolo lavoratore attraverso l'osservanza di norme e atteggiamenti individuali atti a diminuire il più possibile l'esposizione al piombo (es.: cambio di abiti, non consumare vivande nel luogo di manipolazione delle sostanze, un'attenta igiene personale, eccetera).

Bibliografia

1. Mazzagatti R. (2025). Vita e opera di Luigi Carozzi (1880-1963). In M.A. Riva, R. Mazzagatti (a cura di), *Il lavoro nel sistema globale della salute. Il contributo italiano da Carozzi a Parmeggiani* (pp. 43-94). Roma: Carocci Editore, 2025.
2. Sabbatani L. Intossicazione acuta e cronica per piombo. In A. Cantani, E. Maragliano (a cura di), *Trattato Italiano di Patologia e Terapia medica*, vol. I, parte IV, (pp. 62-77). Milano: Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi, s.d. (ma fine XIX sec.).
3. Baila E. *Igiene professionale. Biblioteca della Università popolare milanese e della Federazione italiana delle biblioteche popolari. Serie A: Corsi organici d'insegnamento. Nozioni di Igiene*. Milano: Federazione Italiana delle Biblioteche Popolari, s.d.

PROGETTO PADRI – CAMILLO BENSO BALLABIO

A. Ariani

Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Del professor Camillo Benso Ballabio (1912-1984) già è stato scritto molto dai suoi allievi e collaboratori. Tuttavia un'osservazione esterna e distaccata anche nel tempo può valorizzare alcuni elementi che ai più prossimi sono stati trascurati. Scopo di questo breve excursus biografico, condotto nel contesto del progetto dei PADRI (*Principali Artefici della Reumatologia Italiana*) promosso dall'Istituto di Storia della Reumatologia della SIR, è restituire un ritratto più incentrato sulla evoluzione di quelle caratteristiche personali che permisero al prof. Ballabio di "fondare" una delle scuole di Reumatologia, la cui rilevanza odierna nel panorama italiano (e probabilmente europeo) è indiscussa.

Le radici dell'Uomo e del Clinico affondano nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Ateneo pavese, all'epoca l'unico in tutta la Lombardia. Infatti, Balabio (non un refuso, ma il cognome riportato nei documenti ufficiali fino alla soglia degli anni '40) milanese doc e della classe 1912, aveva brillato negli studi liceali convincendo il padre a sostenerne economicamente la prosecuzione a Pavia. Quivi, in seguito a severo ed esteso esame, venne ammesso nel Collegio Ghislieri, istituzione fondata dal Papa San Pio V per ospitare gli studenti italiani più promettenti. La permanenza "*intra ghisleriana moenia*", gli permise di conoscere altri giovani appassionati di lettere, arti, storia e filosofia (su tutti, il grande filologo e storico della letteratura italiana Gianfranco Contini). La vita goliardica da "*ragazzaccio turbolento*" che "*suona la chitarra e [...] canta stornellate*", come si definirà in una lettera, non gli impedirà di eccellere negli studi universitari. Ciò che rischiò di stroncarne sul nascere la carriera fu il dissesto finanziario familiare, conseguenza della crisi economica del 1929. L'impossibilità di pagare la retta universitaria del secondo anno, lo spinse a chiedere urgentemente - ma con una dignità che non tradiva la gravità del momento - un aiuto economico all'Amministrazione del Collegio. Il prestito, rarissimamente concesso, gli fu accordato per intercessione del Rettore, il prof. Pietro Ciapessoni. La riconoscenza del Balabio e della sua famiglia non fu solo formale e temporaneo. Dalla corrispondenza con il Ciapessoni, continuativa fino alla morte di quest'ultimo, traspare un profondo attaccamento al punto di invitarlo ripetutamente a Milano "*onde esaudire il suo desiderio*" di accoglierlo nella sua nuova "*casetta*" che considerava "*anche un po' vostra*".

Dopo un internato annuale in Anatomia Umana e aver superato l'esame di Clinica Medica (30/30) tenuto dal Prof. Adolfo Ferrata, chiese di frequentare la Clinica di Patologia Speciale Medica del Prof. Luigi Villa. Allievo del prof. Luigi Zoja (che lo aveva mandato a Pavia a ricoprire la cattedra), Villa aveva un temperamento severo, totalmente votato alla ricerca medica al punto da considerare il matrimonio incompatibile con l'attività scientifica pena l'allontanamento dalla Clinica (a quel suo coraggioso allievo che gli chiese il permesso di sposarsi, diede il suo diniego dicendo "*belli e brutti qui si sposano tutti!*"). Nonostante la marcata differenza di temperamento, quando il Villa ottenne la cattedra a Milano chiese al Ballabio (che nel frattempo si era sposato con la "*signorina Adriana*") di seguirlo.

Dell'attività assistenziale e scientifica a Milano già si è già scritto esaurientemente (1). Qui basti ricordare che nel primo decennio la ricerca si focalizzò sulle applicazioni ed effetti collaterali del cortisone - è di Ballabio una delle prime monografie italiane sul tema ("*Cortisone. Reumatismo e problemi affini*", 1951). Nei due lustri seguenti l'attenzione si spostò sui FANS e sugli aspetti nosologici, immunologici e patogenetici delle malattie reumatiche. La rilevanza raggiunta nel panorama nazionale (dal 1962 Professore Incaricato di Reumatologia) ed internazionale (nel 1961 consigliere dell'ILAR) è dimostrata dall'incarico di curare la edizione italiana del "*Manuale di Reumatologia*" dell'Hollander: il Ballabio non si limitò alla semplice traduzione, ma lo integrò ed ampliò in più punti. In questo periodo non si dimenticò il Collegio Ghislieri e il bene ricevuto: raccomandò candidati meritevoli in indigenza,

perché colpiti da gravi lutti familiari, e sostenne per anni borse di studio per convittori particolarmente meritevoli. Di questo tratto compassionevole, mai ostentato, anzi sempre dissimulato e velato da delicati e spiritosi appellativi, ne beneficiarono tanto i pazienti che i suoi più giovani collaboratori.

La convivenza nella Clinica Medica del Villa - Ballabio dal 1955 ne dirigeva il *“Centro di Cardio-Reumatologico”* istituito nel 1951 - terminò grazie ad un incontro fortuito. Durante un viaggio in treno, il Ballabio si imbatté nel prof Ernesto Zerbi, ortopedico dell'Istituto Gaetano Pini (poi fondatore dell'Ospedale Galeazzi). I due, accumulati da uno spirito curioso ed aperti alla collaborazione paritaria tra discipline mediche e chirurgiche (un unicum per l'epoca!), in breve tempo ottennero il trasferimento del gruppo dei clinici nella prestigiosa struttura meneghina. Ballabio fu determinante per lo sviluppo dei servizi clinico-laboratoristici tanto che a oltre 40 anni di distanza dalla morte, la dirigenza dell'ospedale, ne riconosce ancora il merito in più pubblicazioni (2,3). La vicinanza con i *“legname”* (come definiva affettuosamente i colleghi ortopedici) ne influenzò la ricerca, orientandola verso le malattie degenerative e la terapia sintomatica. L'attenzione si concentrò sull'osteoartrosi, sulla sua classificazione e terapia (medica, termale, chirurgica). Vennero inoltre studiate sindromi dolorose dell'apparato locomotore più frequenti all'epoca (polimialgia reumatica, sindromi scapolo-omerali, acroparestesie carpali). In quegli anni divennero celebri, grazie al passaparola, le sue lezioni: affollate nonostante si tenessero nel tardo pomeriggio, non terminavano mai prima di sera per le domande dell'auditorio affascinato dall'oratore (spesso trattenuto, anche quando era ormai sulla soglia dell'aula).

La produzione editoriale si arricchì di titoli dal sapore palindromico che spaziavano fino ai confini della letteratura (*“Il Porta nella Medicina e la Medicina nel Porta”*) e storia (*“La malattia di Sant'Ambrogio ed in Sant'Ambrogio”*). Questi anni sono particolarmente ricchi di soddisfazioni: nel triennio 1973-1975 diventa presidente della SIR, e nel 1972 istituisce la prima scuola di Specializzazione di Reumatologia in Italia. Negli anni seguenti affluirono molti aspiranti reumatologi (come ad esempio i professori Todesco, Punzi, Frizziero e Ferraccioli), già introdotti altrove alla disciplina in altre sedi, ma in cerca di un riconoscimento formale.

Gli ultimi anni del Ballabio furono funestati da due ictus: dal primo si riprese sorprendendo tutti (sé stesso in primis), mentre il secondo gli fu fatale. In questo intervallo di tempo la riflessione del Ballabio, ateo anche se profondo conoscitore degli autori cristiani, si rivolge sia al malato reumatologico che al clinico che se ne prende cura. Questo rapporto, all'epoca raramente coronato da pieni successi terapeutici, era riconosciuto come causa possibile di scoramento per il sanitario (*“Il medico, messo continuamente in iscacco dall'insuccesso delle cure, prova la sensazione di una irritata impotenza, che lo pone di fronte alla frustrazione di quella infantile illusione che aveva spesso determinato la scelta della sua carriera: quella di poter guarire tutto e tutti!”*) (1). Tuttavia, l'impegno non deve venir meno perché *“la loro [degli ammalati] gratitudine sarà ampiamente remunerativa della pazienza, tenacia e generosità con cui ci saremo dedicati al difficile compito.”* (1).

L'affetto e l'orgoglio di appartenere alla prima scuola di reumatologia (se non altro cronologicamente) sarà ben evidente nei suoi collaboratori (Bruno Colombo, Flavio Fantini, Alfonso Amira, Sergio Tosi) ed allievi (Luigi Senigaglia, Valeria Gerloni, Silvana Zeni). Oltre a produrre memorie in occasione degli anniversari della Reumatologia *“del Pini”*, essi rimasero attaccati al reparto fondato dal loro Maestro, facendolo rimanere costantemente uno dei più importanti ed all'avanguardia del panorama italiano ed europeo.

Si ringrazia l'Archivio del Collegio Ghislieri di Pavia che ha messo a disposizione il fascicolo personale del professor Ballabio. L'Autore è riconoscente al Prof. Luigi Sinigaglia, alla dott.ssa Silvana Zeni ed al Prof. Luigi Frizziero che hanno dato la disponibilità ad essere intervistati. Il presente articolo sarà successivamente revisionato ed arricchito, anche alla luce di ulteriori interviste che saranno fatte ad altri allievi del Prof. Ballabio.

Bibliografia

1. Fantini F. Camillo Benso Ballabio (1912–1984). *Reumatismo*, 2004; 56:286-92.
2. AAVV. *Cinquant'anni di Reumatologia al Gaetano Pini di Milano*. Ed. ALOMAR ONLUS 2017.
3. AAVV. *La Reumatologia al Gaetano Pini*. Strenna dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, 2012.

STORIA DEGLI ESAMI DI LABORATORIO: ANA

N. Bizzaro

Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine.

La richiesta di test autoanticorpali e in particolare degli anticorpi anti-nucleo (ANA) è in continua crescita, perché è cambiato l'atteggiamento clinico-diagnostico, con molta più attenzione alla prevenzione e alla diagnosi precoce delle malattie autoimmuni sistemiche (MAIS) delle quali numerosi autoanticorpi sono criteri classificativi e diagnostici. Un altro motivo rilevante, e correlato al primo, è che nel corso degli anni il test ANA, precedentemente richiesto quasi esclusivamente da immunologi e reumatologi come esame di conferma nel sospetto di MAIS, si è progressivamente trasformato in test di *screening*, e la platea dei medici specialisti che utilizza l'ANA e i test per gli autoanticorpi specifici si è ampliata fino ad includere praticamente ogni specialità della medicina, compresa la medicina di base.

Il test ANA in immunofluorescenza

Il metodo di immunofluorescenza indiretta (IFI) per la rilevazione degli ANA è stato introdotto più di 60 anni fa, utilizzando come substrato sezioni di tessuto renale crioconservato di roditore (1). Il passaggio nella metà degli anni '80 del secolo scorso alla linea cellulare HEp-2 ha notevolmente aumentato la sensibilità diagnostica del test, evidenziando al contempo che la diluizione iniziale di 1:40, fino ad allora utilizzata nei tessuti murini, comportava una specificità insufficiente del test. Con l'uso delle cellule HEp-2 come substrato antigenico, la prima diluizione del siero è stata portata a 1:80 e questa diluizione rimane tutt'ora quella indicata dagli esperti come valore soglia per lo *screening*. Secondo la revisione sistematica effettuata dai membri del gruppo EULAR/ACR per la classificazione del lupus eritematoso sistemico (LES), il titolo di 1:80 ha infatti sensibilità sufficientemente alta (97,8%) per essere utilizzata nell'iter diagnostico del LES e delle altre malattie reumatiche autoimmuni sistemiche, anche se la specificità rimane bassa (74,7%) (2). Un'altra conseguenza del cambio di substrato è che, a differenza del metodo su tessuto murino, il test IFI HEp-2 è in grado di individuare anticorpi diretti contro antigeni citoplasmatici, nucleolari e dell'apparato mitotico, con importanti implicazioni per la diagnosi e la classificazione delle MAIS.

Il test ANA IFI HEp-2 ha le caratteristiche proprie di un *array*, consentendo l'individuazione simultanea di più di 50 autoanticorpi diretti verso tutti i compartimenti cellulari, tramite la identificazione di almeno 30 distinti *pattern* cellulari.

In caso di positività del test ANA vengono ricercati gli anticorpi anti-ENA (antigeni nucleari estraibili), in quanto esiste un'associazione tra determinate MAIS e la presenza di specifici autoanticorpi anti-antigeni cellulari. E' opportuno qui ricordare che ANA e anti-ENA sono sostanzialmente gli stessi anticorpi che vengono ricercati con due metodi diversi e con obiettivi diversi. Gli ANA sono infatti un test globale e vengono ricercati con metodo IFI HEp-2, mentre gli anti-ENA vengono ricercati per individuare le singole specificità ANA con molti metodi immunometrici, ma non con l'IFI.

Significato di un test ANA positivo

Il test ANA è un test molto particolare, perché la sua positività ha implicazioni clinico-diagnostiche molto diverse a seconda del *pattern* di fluorescenza osservato e del titolo. Un risultato ANA positivo al titolo di 1:80 può rappresentare il criterio di ingresso per classificare un paziente come affetto da LES secondo i nuovi criteri di classificazione EULAR/ACR 2019 (3) e può contemporaneamente essere rinvenuto in pazienti con varie altre malattie, anche non reumatiche (ad esempio, le epatiti autoimmuni), ma può essere presente anche in individui sani. Vi è poi da considerare che gli ANA di per sé non sono un unico

anticorpo, ma sono costituiti da numerose sub-specificità ovvero da numerosi autoanticorpi, la presenza di anche uno solo dei quali può essere responsabile della positività del test. Gli ANA e alcuni autoanticorpi anti-antigeni cellulari specifici (Sm, dsDNA, Ro60, CENP-B, Scl70, RNA polimerasi III, U₁RNP e Jo1) sono inclusi nei criteri classificativi delle MAIS.

Significato di un test ANA negativo

Come già osservato in precedenza, il contesto clinico della richiesta del test ANA è cambiato, e sono molte di più oggi le richieste che vengono formulate da medici di medicina generale o da non reumatologi rispetto a quelle prescritte dagli stessi reumatologi. Di conseguenza, l'aumento della richiesta degli ANA inevitabilmente è contrassegnato da progressiva riduzione delle probabilità pre-test e ad incremento del rischio di risultati falsi positivi (4). Tuttavia, se lo specialista reumatologo chiede di solito l'esecuzione di un test ANA per avere un dato che avvalori un quadro clinico suggestivo di MAIS, con un'elevata probabilità pre-test di trovarlo positivo e privilegi quindi il valore predittivo positivo del test, il medico non specialista lo richiede molto più spesso per escludere una MAIS, privilegiando perciò il valore predittivo negativo del risultato. Ne deriva che anche un risultato negativo può avere una grande rilevanza clinica, e in questi casi la richiesta non debba più essere considerata come espressione di inappropriata diagnostica, ma semplicemente formulata per scopi diversi.

In conclusione, l'incremento costante della richiesta dei test ANA di questi anni ha comportato importanti modifiche operative e tecnologiche nei laboratori clinici, necessarie per soddisfare l'incremento delle richieste, e ha posto ulteriori elementi d'incertezza nella interpretazione del risultato dei test. Le prestazioni analitiche degli attuali saggi per la ricerca degli ANA, in particolare quelli IFI HEp-2, suggeriscono cautela interpretativa se usati per scopi di *screening* in popolazioni caratterizzate da bassa probabilità pre-test, dove è elevato il rischio di rinvenire falsi positivi. L'uso combinato di un test IFI HEp-2 con un test di *screening* in fase solida (CTD Screen) aumenta in modo significativo l'accuratezza diagnostica nella ricerca degli anticorpi anti-antigeni cellulari. Con la consapevolezza che i diversi metodi per la rilevazione degli ANA non sono equivalenti e in attesa di una migliore armonizzazione tra essi, l'interpretazione dei risultati richiede una conoscenza più approfondita di ciascun saggio utilizzato, sia in ambito clinico che di ricerca. I futuri test multiplex, che utilizzeranno pannelli sempre più ampi di autoantigeni, potranno fornire un numero maggiore di informazioni nei diversi contesti clinici, utili non solo a scopo diagnostico, ma anche prognostico e nella valutazione del trattamento (5). E' prevedibile che la diffusione dei test multiparametrici, magari orientati per patologia, favorirà l'affermazione della medicina personalizzata anche nei pazienti affetti da MAIS.

Bibliografia

1. Friou GI, Finch SC, Detre KD. Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. J Immunol. 1958; 80:324-9.
2. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; 70:428-38.
3. Aringer M, Costenbader MK, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78:1151-9.

4. Wiik AS, Bizzaro N. Missing links in high quality diagnostics of inflammatory systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity Highlights*. 2012; 3:35-49.
5. Cinquanta L, Infantino M, Bizzaro N. Detecting autoantibodies by multiparametric assays: impact on prevention, diagnosis, monitoring and personalized therapy in autoimmune diseases. *J Appl Lab Med*. 2022; 7:137-50.

VACCINAZIONI E MALATTIE REUMATICHE NELLA STORIA

^{1,2}V. Baldo, ^{1,3}A. Cozza, ^{1,2}S. Cocchio

¹Igiene e Sanità pubblica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova; ²UOC Medicina Preventiva e Valutazione del Rischio, Azienda Ospedale Università di Padova;

³Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Una delle prime evidenze storiche comparse nella letteratura medica internazionale dedicata alla riflessione sull'applicazione della vaccinazione in ambito reumatologico risale al 1911.

In quell'anno, tra le pagine del *The British Medical Journal* (BMJ), apparvero due brevi articoli illustranti alcune applicazioni di vaccini per il trattamento di malattie reumatiche. Il primo contributo, intitolato *A note on the treatment of rheumatoid arthritis by vaccines*, a firma di Gilbert A. Bannatyne e James Lindsay, medici a Bath in Inghilterra, fu pubblicato nel numero del 28 gennaio 1911 e riportava due casi clinici. Il primo caso descritto riguardava una donna di 44 anni completamente allettata a causa del dolore causato da artrite reumatoide (AR). Dopo vari trattamenti senza beneficio, si decise di effettuare una ricerca microbiologica sul sangue della paziente e da questo venne isolato un diplococco. Venne allestito un vaccino (quello che in seguito verrà definito da altri autori come *vaccino autogeno*) contro tale microrganismo e, dopo alcune iniezioni del preparato biologico, la paziente iniziò a migliorare. Caso analogo è il secondo, che riguarda un'altra paziente di 41 anni con sintomatologia tipica da AR. Anche per la seconda paziente, dopo alcuni trattamenti senza particolare beneficio, venne isolato un microrganismo, un micrococco, e allestito un vaccino. Dopo alcune iniezioni si verificò un miglioramento delle condizioni cliniche. Gli autori dell'articolo, soddisfatti dei risultati ottenuti, vennero a scrivere: "... the results have been so exceedingly satisfactory that we are encouraged to hope that in vaccines a cure may be found for many acute cases of rheumatoid arthritis".

A stretto giro di posta, in data 13 maggio 1911, uscì tra le pagine del medesimo periodico un secondo articolo dedicato alla tematica malattie reumatiche e vaccini, questa volta a firma del medico di Dublino C. Preston Ball, intitolato *The treatment of rheumatic diseases by vaccines*. Ball decise di riportare le proprie esperienze cliniche occorse alcuni anni prima, proprio a seguito della lettura dell'articolo di Bannatyne e Lindsay. Il medico ebbe modo di trattare molti pazienti affetti da malattie reumatiche nei quali, di frequente, riscontrava uno stato infettivo di *sapremia* ("*sapraemia*", termine inglese desueto indicante uno stato di intossicazione del sangue a causa di tossine batteriche, talvolta sovrapponibile alla sepsi). L'agente patogeno maggiormente rilevato era lo streptococco, reperto che spinse Ball a preparare un vaccino antistreptococcico ed inocularlo nei pazienti con malattia reumatica, anche laddove il germe patogeno era isolato, ma non chiaramente identificato.

Nel 1913, Basil Hughes pubblicò un articolo, sempre sul BMJ, intitolato *Autogenous vaccines in the treatment of chronic joint affections (rheumatoid arthritis and gonorrhoeal arthritis)*, in cui sottolineava il rapporto tra patologia reumatica e infezione. A ben vedere, il medico al termine "artrite reumatoide" preferiva quello di "artrite metastatica" spiegandone le motivazioni proprio in relazione alla presenza di microrganismi: "*Rheumatoid arthritis is, I think, a misleading term. I would prefer to call the condition "metastatic arthritis" - that is, metastatic to some infective focus in the body*". Individuava, di conseguenza, la seguente condotta di trattamento:

"1. To find the infecting organisms.

2. Having found them, to raise the opsonic index of the individual against these organisms; this is most quickly accomplished by the use of autogenous vaccines.

3. *Having rendered the patient artificially immune, to remove where possible the primary focus and apply local treatment to the affected joints*".

I focolai infettivi che egli rilevò più frequentemente furono a partenza da/dai: denti, naso e naso-faringe, otorrea cronica, polmoni, tratto intestinale e altre condizioni quali leucorrea e artrite gonococcica cronica. Per tutti questi focolai espose i risultati riguardanti la vaccinazione prodotta con i principali germi isolati.

Per un breve ma intenso periodo, dunque, la vaccinazione (autogena) è stata impiegata per il trattamento dell'AR e di altre malattie reumatologiche.

Nel 1920, H. Warren Crowe, sempre sulle pagine del BMJ, propose una più ampia disamina intitolata, *Treatment of rheumatoid arthritis by vaccines. Notes of one hundred and forty-three cases*, in cui intravvide un impiego assai più limitato della vaccinazione quale terapia in ambito reumatologico, facendo sue le parole da Samuel W. Boorstein, chirurgo ortopedico presso il Montefiore Hospital di New York: "... it is very hard to state definitely the bacteria which are the true etiological factors in a given case. Even if the source of entry is exactly found, it is doubtful whether the organism in the joint is the same as in the focus, as the organism changes under environments".

Negli anni successivi s'impose quindi ancor più insistentemente la necessità di isolamento e, più in generale, la ricerca di un agente microbiologico quale causa di AR, spesso con risultati non univoci (Fraser TN, 1943). Tale ricerca si focalizzò, per quanto concerne l'AR, sul concetto, in senso lato, di *antigene scatenante*, congiuntamente all'individuazione di condizioni predisponenti.

Quello che emerse dopo breve tempo fu sicuramente il peso delle malattie infettive sul paziente reumatologico. La vaccinazione si affermò quindi come strategia preventiva irrinunciabile per ridurre la comorbidità infettive e le eventuali sequele in soggetti già impegnati nel fronteggiare malattie infiammatorie croniche. Tale evidenza è alla base delle attuali raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulle vaccinazioni nelle reumoartropatie: *"Le malattie reumatologiche muscoloscheletriche rappresentano una sfida significativa per la salute pubblica in Italia, affliggendo una vasta porzione della popolazione adulta. Queste malattie, spesso croniche, portano a una aumentata morbosità e mortalità, in parte dovuta a un rischio incrementato di infezioni. I pazienti affetti da tali malattie e quelli in terapia immunosoppressiva mostrano una suscettibilità maggiore alle malattie prevenibili con i vaccini e a gravi complicazioni in caso di infezione. La vaccinazione emerge, quindi, come strumento cruciale per ridurre tali rischi"*.

A questo si aggiunge anche l'importanza di un blocco degli agenti infettivi, quali trigger di patologia in una strategia di prevenzione primaria di molte malattie reumatiche (Scagnellato et al., 2025).

Bibliografia

1. Ball CP. The treatment of rheumatic diseases by vaccines. Br Med J. 1911; i:1105-6.
2. Bannatyne GA, Lindsay J. A note on the treatment of rheumatoid arthritis by vaccines. Br Med J. 1911; i:192-3.
3. Boorstein SW. Med. Record, July 17th, 1920.
4. Crowe HW. Treatment of rheumatoid arthritis by vaccines: Notes of one hundred and forty-three cases. Br Med J. 1920; ii:815-8.
5. Fraser TN. Blood cultures in rheumatoid arthritis: Historical and personal observations. Ann Rheum Dis. 1943; 3:181-90.

6. Hughes B. Autogenous vaccines in the treatment of chronic joint affections (rheumatoid arthritis and gonorrheal arthritis). *Br Med J*. 1913; i:1267-8.
7. Scagnellato L, Salvato M, Iorio L, et al. Primordial and primary prevention in rheumatological diseases: The time has come. *Autoimmun Rev*. 2025; 24:103891.
8. Società Italiana di Reumatologia (SIR). Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche, v. 1.2 del 05/06/2024.

THE EVOLUTION OF LABORATORY DIAGNOSTICS IN RHEUMATOLOGY: ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODIES

^{1,2}C. Castellani, ²P. Marson, ²L. Punzi

¹UOSD Reumatologia, Ospedale San Camillo De Lellis, Rieti; ²Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease for which early and accurate diagnosis is essential to prevent irreversible joint damage. Serological markers play a crucial role in identifying the disease and distinguishing it from other inflammatory conditions. Over time, the limitations of traditional markers have driven the search for more specific and sensitive antibodies. This led to the discovery and characterization of antibodies targeting citrullinated proteins, which are now central to RA classification and diagnosis.

Antibodies directed against citrullinated peptides, known as anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs), are currently included alongside rheumatoid factor (RF) in the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis (1). Earlier diagnostic guidelines, such as the 1987 ACR criteria, relied exclusively on RF despite its well-recognized lack of specificity. This shortcoming highlighted the need for additional biomarkers with improved diagnostic accuracy (2).

The first evidence of RA-specific autoantibodies dates back to 1964, when two Dutch researchers, i.e., Bob Nienhuis (1930-2016) and Enno Mandema (1921-2010) identified the anti-perinuclear factor (APF). These antibodies were named after their distinctive perinuclear fluorescence pattern observed during immunofluorescence assays. In their experiments, epithelial cells from healthy human buccal mucosa were incubated with patient sera and subsequently exposed to fluorescein-labelled anti-human globulin. A granular cytoplasmic fluorescence pattern was observed, predominantly in sera obtained from individuals with RA. Among 105 patients diagnosed with RA, nearly half tested positive for APF, while no positivity was detected in patients with ankylosing spondylitis or rheumatic fever. Only one patient with systemic lupus erythematosus showed APF positivity and was reported to have severe joint involvement. APF was rarely detected in healthy controls, and several of those few positive individuals were later diagnosed with RA. Furthermore, APF was present in synovial fluid from RA patients, but absent in joint effusions caused by trauma (3).

Approximately fifteen years later, another group of RA-associated autoantibodies, termed anti-keratin antibodies (AKA), was discovered. These antibodies reacted with keratinized tissues from animal esophageal mucosa and were shown to be highly specific for rheumatoid arthritis (2). In 1993, further research revealed that both APF and AKA targeted the same antigen, filaggrin, leading to their collective designation as anti-filaggrin autoantibodies (4). Filaggrin originates from its precursor, profilaggrin, which is stored in keratohyalin granules during epidermal differentiation. Profilaggrin undergoes dephosphorylation and enzymatic cleavage to generate filaggrin. During this process, the enzyme peptidylarginine deiminase (PAD) converts arginine residues into citrulline through a post-translational modification known as citrullination. Subsequent studies demonstrated that only citrullinated filaggrin, and not its non-citrullinated form, could be recognized by these autoantibodies (5). This finding established citrulline as the critical component of the antigenic epitope. As a result, anti-filaggrin antibodies were reclassified as anti-citrullinated protein antibodies (2).

The identification of ACPAs represents a major advancement in the understanding and diagnosis of rheumatoid arthritis. From the initial discovery of APF and AKA to the recognition of citrullinated proteins as their true antigenic targets, research has progressively clarified the immunological

mechanisms underlying RA. The incorporation of ACPAs into modern classification criteria reflects their high specificity and clinical relevance, reinforcing their role as essential biomarkers in both the diagnosis and study of rheumatoid arthritis.

Bibliografia

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569–81.
2. Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci.* 2011; 7:189–94.
3. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964; 23:302–5.
4. Simon M, Girbal E, Sebbag M, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called antikeratin antibodies, autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1993; 92:1387–93.
5. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998; 101:273–81.

STORIA DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE PER LE MALATTIE REUMATOLOGICHE.

A. Economou, P. Marson, L. Punzi

Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia.

La riflessione sulla natura e sul significato del dolore accompagna l'uomo sin dalle sue origini. A questo interrogativo fondamentale, la medicina ha sempre affiancato una domanda di carattere pratico: come alleviare la sofferenza?

Le medicine tradizionali, sviluppatesi in contesti culturali differenti, hanno elaborato risposte eterogenee ma spesso convergenti, in particolare nell'ambito del dolore muscoloscheletrico, oggi in larga parte di pertinenza reumatologica.

In tale contesto, il termine "agopuntura" risulta riduttivo se utilizzato isolatamente. La Medicina Cinese fa infatti riferimento al binomio *Zhen Jiu*, ossia all'associazione inscindibile tra l'infissione dell'ago ("il metallo che morde", *Zhen*) e il calore terapeutico ottenuto mediante moxibustione ("l'azione lenta del fuoco", *Jiu*).

Questo sistema si configura come una risposta strutturata al dolore, fondata su una visione olistica che integra osservazione clinica, filosofia naturale e personalizzazione della cura, secondo il principio taoista dell'agire in armonia con i processi naturali (*Wu Wei*).

Dal punto di vista storico, numerosi elementi attestano l'impiego originario dello *Zhen Jiu* nelle affezioni muscoloscheletriche. Emblematico è il più antico punto di agopuntura descritto dalla tradizione, Vescica Urinaria 60 (BL60, *Kunlun*), associato al trattamento della lombalgia cronica (1). È stato inoltre documentato l'utilizzo delle pietre *Bian Shi* per il sollievo dal dolore miofasciale.

Nel XVII secolo conobbe particolare fortuna l'impiego della moxibustione negli attacchi di podagra, in un'epoca in cui la medicina convenzionale risultava spesso inefficace di fronte a una vera e propria "epidemia" che colpiva soprattutto le classi elevate. Ne sono testimonianza le rappresentazioni di Michael Bernhard Valentini (1657-1729) nel *Museum Museorum* (1714), ispirate agli scritti di Hermann Buschoff (ca. 1620-1674) (Fig. 1).

Un ruolo complementare ma fondamentale era inoltre svolto dalla fitoterapia, attraverso la formulazione di preparati a base di *Angelica pubescentis* per i quadri dolorosi articolari (2), secondo le indicazioni già riportate da Sun Simiao (581-682 d.C.), figura venerata come il "Re della Medicina Cinese" (*Yaowang*).

Approcci in parte affini, sebbene fondati su diversi presupposti clinico-teorici, erano già presenti nel mondo mediterraneo. Nell'Antico Egitto, la casta dei medici-maghi (*swnw*) faceva ricorso all'effetto delle scariche del pesce gatto elettrico (*Malapterurus electricus*) per ristabilire il corretto flusso del *maat*, principio fisiologico di ordine ed equilibrio, all'interno dei canali energetici (*mtw*), la cui ostruzione da parte di agenti patogeni esterni (*wekhedu*) era ritenuta responsabile di diversi quadri morbosi, tra cui la gotta (3).

Una testimonianza significativa di tali pratiche è fornita nella medicina romana da Scribonio Largo, medico vissuto al tempo dell'imperatore Claudio, nella sua opera *De Compositionibus* (I secolo d.C.), dove viene descritto il sollievo dal dolore articolare infiammatorio di Antero, liberto dell'imperatore Tiberio, in seguito a una scarica elettrica prodotta da una *Torpedo nobiliana* (4).

Tali pratiche costituiscono un antecedente storico cui attingerà Jean-Baptiste Sarlandière (1787-1838) per la messa a punto della galvanopuntura, sviluppata nel XIX secolo e successivamente applicata anche

in ambito reumatologico, come tecnica antesignana dell'attuale utilizzo dell'elettricità a bassa tensione associata alle sedute di agopuntura.

Un capitolo di particolare rilievo è rappresentato da quanto evinto attraverso Ötzi, l'Uomo del Similaun. Oltre alle straordinarie informazioni fornite sui costumi e sulle pratiche dell'età del Rame, le analisi radiologiche e genetiche hanno documentato la presenza di osteoartrosi e di una forma di spondiloartrite assiale, tra le più antiche finora identificate, compatibile, secondo alcune interpretazioni con un'infezione persistente da *Borrelia burgdorferi*.

I tatuaggi stilizzati presenti sul corpo di Ötzi, localizzati in regione lombare e in altre aree sovrapponibili a sedi tradizionalmente associate in agopuntura per il trattamento del dolore assiale, sono stati interpretati come possibili segni a finalità terapeutica (Fig. 2). In una lettura ispirata alla Medicina Cinese, tali manifestazioni potrebbero essere ricondotte a una condizione assimilabile a una progressiva perdita di energia vitale, descritta come deficit di *Qi* di Rene.

La medicina tradizionale ha attraversato nel tempo alterne vicende, e solo in epoca recente si è iniziato a superare la visione dualistica che ha contrapposto la medicina occidentale di matrice cartesiana alle pratiche tradizionali. Tale dicotomia riflette due approcci metodologici differenti: uno disgiuntivo, di tipo induttivo, orientato a tradurre la filosofia in sapere scientifico e il corpo in anatomia; l'altro congiuntivo, di tipo deduttivo, in cui la filosofia assume un valore etico e il corpo viene concepito come un insieme di funzioni e relazioni.

Il progressivo superamento di questa opposizione è stato favorito da un'evoluzione della medicina occidentale verso modelli sempre più orientati alla personalizzazione terapeutica e alla centralità del paziente. In questo contesto ha trovato spazio, spesso in modo inconsapevole, un principio cardine della Medicina Cinese: *yi bing tong zhi, tong bing yi zhi* ("una malattia, molteplici trattamenti; un trattamento, molteplici malattie").

Tale concetto sintetizza, con secoli di anticipo, l'idea di una terapia adattata alla persona più che alla singola entità nosologica. Ponendo l'individuo al centro dell'agire medico, la riflessione filosofica diventa parte integrante dell'atto terapeutico. Nella Medicina Cinese il pensiero non viene sostituito da acquisizioni più moderne, ma integrato in una continuità concettuale che ne consente il riutilizzo nel tempo, come strumenti appesi al muro di una vecchia fattoria, sempre disponibili per essere nuovamente impiegati.

Bibliografia

1. Piuri G. *Manuale Pratico di Agopuntura. La Medicina Tradizionale Cinese per tutti*. Milano: Edizioni LSWR, 2023.
2. Wang R, Yu C, Wang N, Yang J. *Angelicae Pubescentis Radix (Umbelliferae): systematic review of traditional Chinese medicine for treating rheumatoid arthritis, including traditional usage, chemical components, active components, related inflammatory factors*. *Phytomed Plus*. 2023; 3:1.
3. Metwaly AM, Ghoneim MM, Eissa IH, et al. *Traditional ancient Egyptian medicine: A review*. *Saudi J Biol Sci*. 2021; 28:5823-32.
4. Francis J, Dingley J. *Electroanaesthesia - from torpedo fish to TENS*. *Anaesthesia*. 2015; 70:93-103.
5. Kean WF, Tocchio S, Kean M, Rainsford KD. *The musculoskeletal abnormalities of the Similaun Iceman ("Ötzi"): clues to chronic pain and possible treatments*. *Inflammopharmacology*. 2013; 21:11-20.

Fig. 1. Rappresentazione del trattamento di un paziente con artrite gottosa con coni di moxa, presente nell'opera di Michael Bernhard Valentini (1657-1729), *Museum Museorum* (1714), ispirata agli scritti di Hermann Buschoff (ca. 1620-1674). In basso a destra è ben visibile il punto di agopuntura *Tai Chong* (LV3).

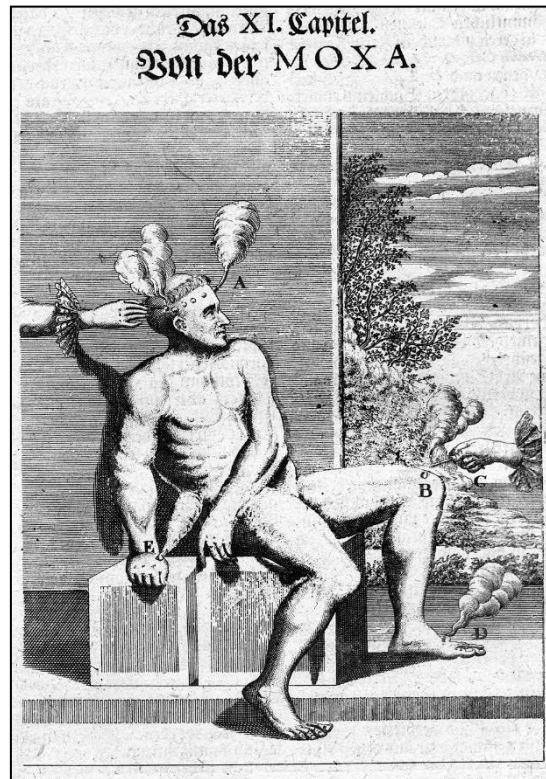
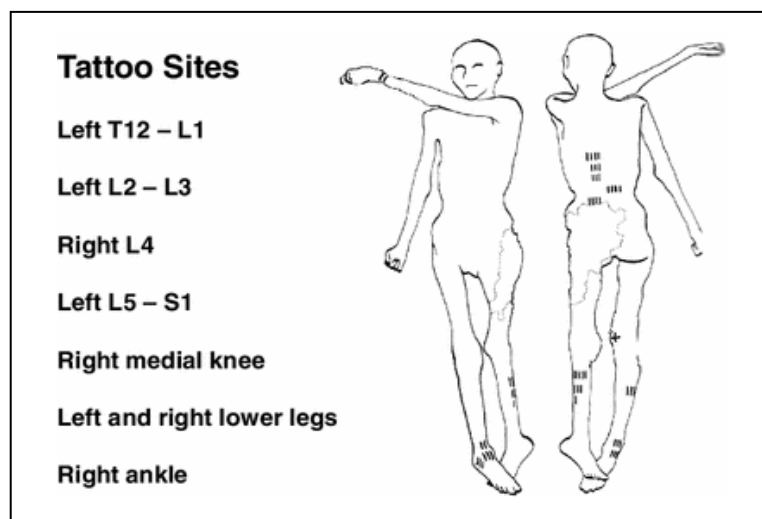


Fig. 2. Schema grafico dell'Uomo del Similaun in posizione prona e supina. I piccoli tratti lineari identificano la localizzazione delle aree cutanee tatuate con pigmento a base di carbonio. [da Kean et al, 2013 (5)].



LUNEDI E LA NASCITA DELLA REUMATOLOGIA FIORENTINA

¹A. Mannoni, ²D. Cammelli

¹SOC Reumatologia, USL Toscana Centro; ²Università di Firenze.

Il quarto Congresso della Società Italiana per lo studio del reumatismo e la lotta alle malattie reumatiche, tenutosi a Salsomaggiore nel maggio 1950, è riconosciuto come un evento cruciale per la storia della Reumatologia nel nostro Paese. La sua importanza è duplice: da un lato segnò la costituzione della Società Italiana di Reumatologia, dall'altro fu l'occasione in cui si deliberò di incentivare e rafforzare la creazione di strutture reumatologiche dotate di équipe mediche e infermieristiche dedicate. I propositi di Salsomaggiore non rimasero lettera morta, ma ispirarono una generazione di clinici illuminati che negli anni successivi lavorarono per tradurre quelle intuizioni in realtà concrete. Il professor Antonio Lunedei, che fu Presidente della Società Italiana di Reumatologia dal 1962 al 1971, anno della sua morte, è stato tra i più autorevoli interpreti di quella visione, e l'istituzione della Sezione di Reumatologia presso l'Istituto Ortopedico Toscano di Firenze nel 1965 rappresentò una delle più compiute realizzazioni di quell'idea nata a Salsomaggiore. La formalizzazione del progetto avvenne attraverso una convenzione stipulata nel Maggio 1965 tra l'Università di Firenze e l'Istituto Ortopedico Toscano, documento che testimonia la complessità organizzativa e l'ambizione del progetto. La convenzione definiva con precisione gli spazi, le dotazioni e le modalità operative della nuova struttura, dimostrando un'attenzione al dettaglio che rifletteva la serietà dell'impegno assunto dalle parti. Come recita il testo della convenzione: *«il reparto della sezione sarà completato delle opportune attrezzature e consisterà in complesso di 36 (trentasei) posti letto. Esso si compone del reparto situato al I piano dell'ala sovrastante al pronto soccorso composto di due corsie di 24 letti complessivi, ampio corridoio, cucinetta, sala di medicazione e servizi; di una corsia di 12 letti del reparto situato al III piano dell'ala sovrastante al pronto soccorso; di una stanza da adibirsi a studio del Direttore della sezione situata sulla destra dell'ingresso principale dell'Istituto, lato giardino»*. La struttura così delineata rappresentava, per gli standard dell'epoca, una dotazione considerevole. Un elemento particolarmente innovativo della convenzione riguardava l'impegno a sviluppare le capacità diagnostiche e di ricerca. Il documento specificava infatti che *«L'Istituto di Patologia Medica – sezione di reumatologia – provvederà a completare il gabinetto analisi dell'I.O.T. con l'attrezzatura necessaria ai fini delle ricerche clinico-scientifiche particolari della sezione»*. Questa clausola rivela la consapevolezza che una reumatologia moderna non potesse limitarsi all'osservazione clinica, ma dovesse fondarsi su solide basi laboratoristiche. Il potenziamento del laboratorio analisi rappresentava così un investimento strategico. Nel Reparto "Clinica Reumatologica" il professor Lunedei seppe circondarsi di un gruppo di collaboratori qualificati che condividevano la sua visione scientifica e assistenziale. Il team medico iniziale si componeva di cinque figure: il professor Giorgio Augusto Morandi, assistente di ruolo e dirigente del Centro, che rappresentava il braccio destro di Lunedei nella gestione quotidiana della struttura, il professor Lupo Andreotti, assistente straordinario, che oltre alle attività cliniche si occupò anche della organizzazione e della conduzione del laboratorio analisi, il dottor Mario Frosecchi, assistente volontario, il dottor Piero Del Mela, assistente volontario. Del gruppo faceva parte come assistente volontario anche un brillante venticinquenne neolaureato, Umberto Serni il quale nel 1989 diverrà primario della Divisione ospedaliera di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico Toscano, nella USL 10B Firenze.

Se la parte assistenziale della Reumatologia fiorentina nasce nel 1965, l'istituzione dell'insegnamento di Reumatologia come materia complementare, prevista dalla legge 2 novembre 1952 n. 1787, risale a dodici anni prima, al 1953, quando fu incaricato il professor Mario Bassi che mantenne questo incarico fino al 1973, anno della sua morte. La cattedra di Reumatologia, istituita nel 1968, venne successivamente assegnata al professor Giorgio Augusto Morandi che divenne professore straordinario di Reumatologia il 1° novembre 1975 e professore ordinario di Reumatologia il 9 novembre 1979. Il

professor Morandi insegnò Reumatologia a Firenze fino al 1981, anno della sua prematura scomparsa. Dal 28 ottobre 1982, il professor Lupo Andreotti venne nominato professore associato di Reumatologia presso l'Università di Firenze. L'insegnamento della Reumatologia venne in seguito condiviso con il professor Massimo Zoppi, anch'egli professore associato di Reumatologia. Il percorso di crescita della Reumatologia fiorentina raggiunse un'ulteriore tappa fondamentale nel 1998 con l'istituzione della scuola di specializzazione in Reumatologia, affidata alla direzione del professor Mario Cagnoni. Questa conquista rappresentava il compimento di un processo iniziato oltre quarant'anni prima: la Reumatologia fiorentina disponeva ora di tutti gli strumenti necessari per una formazione specialistica completa e autonoma, capace di formare le nuove generazioni di reumatologi secondo standard rigorosi e aggiornati. Nel 2003, con l'istituzione della Struttura Organizzativa Dipartimentale di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi diretta dal professor Marco Matucci Cerinic, la disciplina acquisiva piena autonomia organizzativa anche sul piano assistenziale, segnando l'evoluzione dalla sezione universitaria ad una struttura ospedaliera complessa e articolata.

LE INTUIZIONI DI LUNEDEI

¹D. Cammelli, ²A. Mannoni

¹Università di Firenze, ²SOC Reumatologia, USL Toscana Centro.

L'idea che ci siamo fatta del professor Antonio Lunedei (nato a Gambettola, vicino a Cesena, il 31 agosto 1900) è quella di un signore di grande presenza con una corporatura imponente, dotato di una vivacissima intelligenza e di un carisma fuori dall'ordinario accompagnato da una cultura vastissima in campo medico; con la sua voce altisonante e quella simpatica cadenza emiliano-romagnola era un vero trascinatore dell'uditorio con una vis oratoria affascinante, coinvolgente e persuasiva ("era un personaggio "incantevole" lo ha definito un accademico fiorentino che ha assistito alle sue lezioni).

Lunedei fu un Maestro per tanti allievi che poi hanno rivestito ruoli di primo ordine nel mondo accademico italiano; era un acutissimo osservatore, dotato di fervida fantasia (un professore che è stato suo allievo, da noi intervistato, lo ha definito "fantasioso"), tuttavia dalla sua mente così vivace e prolifica scaturirono idee brillanti ed avveniristiche che poi avrebbero trovato dimostrazione scientifica. I suoi interessi spaziavano in vari campi del sapere medico:

da ricerche sulla fisiopatologia del dolore, a studi sul sistema nervoso vegetativo, da ricerche sugli stretti rapporti tra ghiandole endocrine e sistema nervoso centrale (già nel 1932 parlava di sistema diencefalo-ipofisario) a studi sulla reattività vascolare (importanti i suoi studi sul dermatografismo che non attribuì a fragilità capillare ma al ruolo determinante di sostanze vasoattive), da studi sulla patogenesi delle emorragie da stasi venosa provocata (concetto di angiofilia tissutale, per la quale egli intravedeva il ruolo determinante della eccitabilità del sistema nervo vegetativo) a studi sull'evoluzione storica del pensiero medico sull'angina di petto e sull'infarto miocardico («Passio Cordis») e, non ultimo, anche il suo l'interesse per la Storia della Medicina.

Per quanto riguarda la Reumatologia, a lui si deve la sistematizzazione nosologica delle malattie reumatiche distinguendo nel grande capitolo delle mesenchimopatie diffuse reattive i **reumatismi primari** (*reumatismo acuto primario o prototipico e reumatismo cronico primario o prototipico*) e i **reumatismi secondari** (gruppo costituito da quadri clinici "infettivi e non infettivi, ad etiologia nota od ignota, con impegno articolare o ab-articolare"), separandoli dai cosiddetti **reumatismi distrofici** (in riferimento a un gruppo di patologie articolari legate a fattori degenerativi e genetici (come l'osteoartrosi e altre affezioni dolorose croniche come le "fibrositi e le periartriti idiopatiche"). Nella definizione che viene data dell'osteoartrosi non facciamo fatica a riconoscere alcune tappe del processo patogenetico della malattia: "Le alterazioni degenerative della cartilagine – nelle successive fasi dell'edema; della scomparsa della sostanza condromucoide, onde l'aspetto fibrillare; dalla dissociazione e frammentazione fibrillare con fissurazione della trama e comparsa di villosità onde il termine degenerazione velvetica; della degenerazione grassa e della necrosi – rappresentano il fenomeno fondamentale e la manifestazione anatomo-patologica della forma"

A proposito dei **reumatismi secondari focali** e del tema dell'asportazione dei **foci orali**, il Lunedei pensa che "le infezioni subdole, un focus veramente operante, una qualche importanza l'abbiano nel senso di favorire le recidive, di aggravare il processo invocando i concetti di allergia a specifica". "In pratica, io consiglio l'asportazione dei foci dimostrabili nei casi con le caratteristiche di reumatismo secondario quando non siano dimostrabili altri fattori eziologici". Con un piccolo sforzo di immaginazione possiamo facilmente arrivare a vedere il ruolo del *Porphyromonas gingivalis* nella patogenesi dell'artrite reumatoide

Di notevole profondità di pensiero anche la sua impostazione dottrinale delle malattie diffuse del collagene di Klemperer terminologia che, dopo un'approfondita dissertazione sulla "trasformazione

fibrinoide del connettivo”, il Lunedei confutò ritenendo decisamente più corretta quella di **mesenchimopatie reattive diffuse**. Con l'impiego del termine di “malattie del collagene” si è indotti a pensare ad alterazioni della componente fibrillare, mentre invece, soprattutto, si tratta di *alterazioni della sostanza fondamentale*, nel senso che per *alterazione fibrinoide* si deve intendere quella trasformazione della sostanza fondamentale per cui essa assume caratteristiche tintoriali fibrino-simili.

Riguardo il “meccanismo patogenetico di insorgenza degli stati morbosi che ci interessano” (le malattie reumatiche) viene presa in considerazione l'**allergia**, definita da Lunedei “causa di confusione, equivoci e di astiose polemiche”. Viene definita “allergia” “quel particolare ordine di manifestazioni che sono conseguenti ai meccanismi di difesa per specifici anticorpi, nel determinismo delle quali, quanto meno, il meccanismo dell'incontro antigene-anticorpo è presumibile. “Sembra giustificato pensare che le manifestazioni anatomo-cliniche dovute all'azione di questo reattogeno particolare che è l'incontro antigene-anticorpo insorgono in quanto i tessuti rispondono a questo insulto con la liberazione di sostanze vasoattive, probabilmente a significato difensivo e riparativo e ad effetto su numerosi organi effettori: muscoli lisci, apparato microvascolare, reticolo nervoso terminale, ecc. Si parla di liberazione di istamina e sostanze istamino-simili ad effetto edemato-pomfoide, si parla di “*metaboline*” attive, nelle quali potremmo riconoscere le attuali citochine.

Innovative e originali anche le sue riflessioni sul **problema della localizzazione dei morbi**.

Questo argomento ci porta a fare alcune riflessioni pensando a situazioni di comune riscontro nella pratica clinica quotidiana che ci sollevano quesiti per i quali ad oggi non abbiamo una risposta esaustiva.

Lunedei affronta questo problema affermando “quel concetto generale di *locus minoris resistentiae, meiopragia* di organo e di distretto possa essere definito come *quell'insieme di condizioni di abnorme responsività periferica localizzata che derivano dalle modalità dell'induzione embriologica in genere, dai fenomeni di alterata induzione in specie, sia per azione dei fattori ereditari sia per azione dei fattori peristatici agenti sull'uovo fecondato nei primi periodi della sua evoluzione*”.

Alle mesenchimopatie reattive diffuse si contrappone in maniera ben distinta un altro grande gruppo nosologico con manifestazioni cliniche molteplici, alla cui base stanno, quale denominatore comune, particolari **variazioni dello stato biochimico dei connettivi** e particolari modificazioni del rapporto fra sostanza fondamentale, tessuto collagene ed elastico, con la conseguenza di turbe funzionali, in particolare della «funzione di sostegno» dei connettivi.

Per indicare questa **diffusa labilità connettivale**, sia viscerale che extraviscerale, che clinicamente si esprime con la comparsa di manifestazioni le più varie che spaziano dall'epistassi giovanile recidivante, alle ecchimosi spontanee ed alle teleangiectasie, dalle ernie alle varici e alle emorroidi, dall'artrosi all'osteoporosi, Lunedei ha proposto il termine di «**stato mesenchimosico**» o di «**diatesi mesenchimosica**», riprendendo il concetto del c.d. “status varicosus” coniato da Curtius.

Alcune sue intuizioni in questo specifico campo si sono negli anni rivelate corrette trovando una dimostrazione sul piano scientifico.

Uno degli allievi del Lunedei, Lupo Andreotti con i suoi collaboratori ha condotto un'analisi statistica relativa alla frequenza dell'associazione delle varici con altri segni della cosiddetta mesenchimosi, dimostrando che la malattia varicosa degli arti inferiori si associa con frequenza altamente significativa a sette manifestazioni: cute sottile, sclere a sfumatura bluastra, iperlassità legamentosa, artrosi primaria della mano, ernie, acrocianosi ed epistassi giovanile (Andreotti L, et al. Minerva Med, 1980).

In un altro studio su campioni di soggetti con malattia varicosa degli arti inferiori è stato riscontrato un contenuto di collagene ed elastina significativamente inferiore rispetto a soggetti di controllo,

supportando l'ipotesi che la diminuzione del tessuto connettivo sia un'alterazione primaria (Andreotti L. Angiology, 1979).

Infine, il Lunedei ha affrontato l'argomento circa i **rapporti fra Reumatismo e polmone**, ponendosi il problema della frequenza nell'impegno polmonare nei due reumatismi prototipici, nei reumatismi di secondo ordine e nelle altre mesenchimopatie reattive diffuse, valutando le conseguenti "caratteristiche anatomo-cliniche di tale impegno con tutti i problemi di ordine diagnostico differenziale, prognostico e terapeutico che ne conseguono analizzando il problema dei fattori che condizionano la localizzazione bronchiale e polmonare di un processo reumatico e dell'importanza che assumono preesistenti condizioni morbose dell'apparato respiratorio nel determinare la localizzazione non solo, ma eventualmente nell'influenzarne i caratteri". Questi concetti sono di assoluta attualità basti pensare al coinvolgimento dell'apparato respiratorio nelle malattie del connettivo, un esempio per tutti l'interstiziopatia polmonare in corso di artrite reumatoide.

Bibliografia

1. Arieti Stefano. Lunedei, Antonio. Dizionario Biografico degli Italiani – Vol. 66. Enciclopedia Treccani. 2006
2. Lunedei Antonio. Concetto e Limiti del Reumatismo. Reumatismo. Vol. 3; pp 65-172: 1950
3. Neri Serneri Gian Gastone e Lippi Donatella. La Scuola Medica dell'Università di Firenze. Leo S. Olschki Editore. pp. 270–282. Firenze. 2004

L'INFOGRAFICA REUMATOLOGICA NELL'OPERA DI DIVULGAZIONE DI FRITZ KAHN (1888-1968)

A. Porro, C. Marazia

DISCCO Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano.

Fritz Kahn (1888–1968) è considerato uno dei maggiori esponenti, se non il padre, dell'iconografica e dell'infografica moderna (1). La letteratura secondaria sull'opera di Fritz Kahn è recente, consolidata e coprente differenti ambiti (2). Anche molte fonti primarie sono disponibili per l'analisi storica.

Fritz Kahn nacque in una famiglia ebraica a Halle an der Saale (oggi, Sachsen-Anhalt). Passati i primi anni della sua vita negli Stati Uniti, nel 1900 ritornò con la famiglia in Germania, ove proseguì i suoi studi e si addottorò in medicina nel 1912 con una tesi dal titolo *Das Versehen der Schwangeren in Volksglaube und Dichtung* ("Le impressioni delle gravide nelle credenze popolari e nella letteratura").

Successivamente, lavorò per diversi anni come chirurgo e ostetrico in una clinica, fu medico militare durante la prima guerra mondiale e, nel 1922, aprì un proprio studio ginecologico a Berlino.

Il suo interesse per la divulgazione scientifica fu ben presto evidente, testimoniato dalla pubblicazione di un opuscolo di carattere astronomico, dedicato alla Via Lattea. Iniziava così la sua collaborazione con la casa editrice di Stuttgart Kosmos - Gesellschaft der Naturfreunde - Franckh'sche Verlagshandlung. Una sua seconda pubblicazione divulgativa, di argomento biologico, dedicata alla cellula, comparve solo nel 1919.

Nel 1920 Fritz Kahn pubblicò un importante volume (*Die Juden als Rasse und Kulturvolk*) che si proponeva di contrastare le pulsioni antisemite che si venivano rafforzando dopo la disastrosa fine della Prima Guerra Mondiale.

La storiografia concorda nell'arretrare agli anni dell'immediato anteguerra l'idea della realizzazione della sua grande opera di divulgazione scientifica, intitolata *Das Leben des Menschen*. Si tratta del poderoso lavoro di alta divulgazione comparso in cinque volumi, che lo avrebbe visto costantemente impegnato per un decennio, fra il 1922 ed il 1931 (3).

Poco prima della presa del potere da parte di Adolf Hitler (1889–1945), quando il suo opus magnum era stato completato, ritroviamo Fritz Kahn in Palestina, al lavoro sull'ipotesi della produzione di un'opera divulgativa di amplissimo respiro, dedicata alla storia naturale del paese (*Die Naturgeschichte Palestinas*). Quest'opera non vide mai la luce, ma Fritz Kahn non abbandonò la Palestina, a causa della situazione politica tedesca: anzi, egli ne prese la cittadinanza, stabilendosi a Gerusalemme. La sua produzione di opere di divulgazione scientifica ed igienistica si divise allora fra l'ambito locale, palestinese, e quello europeo.

Bandite e bruciate le sue opere dalle autorità nazionalsocialiste, che avevano preso il controllo, nazistificandola, della Kosmos, Kahn riassembleò in altre opere molti dei materiali che avevano costituito *Das Leben des Menschen*, facendo capo per la pubblicazione alla casa editrice Albert Müller di Zurigo (*Der Mensch gesund und krank. Menschenkunde 1940*, pubblicato nel 1939).

Già in Francia nel 1936, troviamo Kahn internato a Libourne (nelle vicinanze di Bordeaux), ove fortunatamente riuscì a recuperare la libertà di movimento, che gli consentì di raggiungere il Portogallo. Da qui nel 1941 riuscì a riparare negli Stati Uniti d'America, grazie all'aiuto di influenti personalità, fra le quali si può segnalare Albert Einstein (1879–1955).

Nel dopoguerra tornò saltuariamente in Europa, ma non in Germania, soggiornando invece in Danimarca e nella Repubblica e Cantone del Ticino, in Svizzera. Morì a Locarno-Muralto e le sue ceneri furono disperse nel Lago Maggiore.

All'interno di *Das Leben des Menschen* un posto particolare, occupa l'iconografia intitolata *Der Mensch als Industriepalast*, nella quale i processi fisiologici sono rappresentati metaforicamente grazie alla designazione dei processi industriali e della relativa struttura edilizia e/o tecnica. Tale iconografia, dalle rilevanti dimensioni (circa 100 x 50 cm), fu distribuita sia come allegato a *Das Leben des Menschen*, sia in forma autonoma, anche per scopi didattici.

Cercare di analizzare il complesso iconografico presente in *Das Leben des Menschen* non può prescindere dalla presa d'atto che l'impresa di Kahn si strutturò in un continuo divenire lungo l'arco temporale di un decennio. Ciò comportava un rimaneggiamento dei contenuti testuali ed iconografici dei volumi pubblicati. Se il complesso generale dell'opera può essere definito dalla sua progressiva partizione in cinque volumi, comparsi fra il 1922 ed il 1931, in realtà le varietà editoriali (comprese le ristampe) ne raddoppiano almeno il numero. Si tratta quindi di una pubblicazione più complessa di quanto si sarebbe indotti a ritenere, dalle caratteristiche estrinseche ed intrinseche dei volumi assai mutevoli, come già acutamente evidenziato da Patrick Rössler (3).

Fra le migliaia di illustrazioni presenti nel testo e fuori testo, siano esse in bianco e nero od a colori, alcune sono destinate a temi reumatologici. In *Das Leben des Menschen* la trattazione principale è dedicata alla gotta. Tralasciando quanto compare nei capitoli dedicati alla chimica (o biochimica) dell'acido urico, segnaliamo due iconografie specifiche. La prima (Fig. 1) ci mostra la gotta come un mostro che azzanna l'articolazione metatarso-falangea. L'originale, datato 1799, è del caricaturista inglese James Gillray (1757-1815). La fonte indicata da Kahn è un volume dedicato alle rappresentazioni satiriche della medicina, curato da Eugen Holländer (1867-1932) (5). In realtà non ci si discosta molto da talune rappresentazioni fantasiose che anche nel secolo XIX avevano cercato di identificare l'agente eziologico del colera in un tempo pre-microbiologico, designandolo in forma di drago choleric.

La seconda consiste nella rappresentazione grafica delle differenze fra l'eliminazione dell'acido urico in condizioni di normalità o di iperuricemia.

Nel già citato volume riepilogativo del 1939 (6) le precedenti immagini vengono riassemblate in forma complessa (Fig. 2). Esse non perdono la loro centralità, ma vengono integrate, a scopo di educazione sanitaria, dalla rappresentazione simbolica dell'evoluzione dell'escrezione dell'acido urico. Due soggetti di diversa complessione corporea stanno assumendo un pasto prevalentemente carneo: quello in primo piano, evidentemente obeso, sarà colpito, a breve distanza, da un accesso gottoso, che gli rovinerà la serata; quello in secondo piano, evidentemente magro, potrà proseguire la serata con piacere. Come già ricordato, appare evidente lo scopo di educazione sanitaria di tale rappresentazione iconografica.

Tuttavia, possiamo anche riconoscere un'altra differenza, relativa alle trattazioni di ambito reumatologico presenti in *Das Leben des Menschen* ed in *Der Mensch gesund und krank. Menschenkunde 1940*. Nel primo volume, tralasciando, come si è già detto, la trattazione chimica (biochimica), è solo la gotta ad essere dettagliatamente analizzata. Nel secondo volume, accanto alla trattazione della gotta compare anche quella dedicata al reumatismo (da Kahn definito nelle forme articolari e muscolari).

L'iconografia, in questo caso, non si segnala per caratteristiche infografiche particolari, essendo definita come rappresentazione di categorie professionali con attività lavorative correlate al tema dell'umidità e dell'acqua (in una definizione che ci potrebbe addirittura far riferire alle classiche ed antiche definizioni umorali ippocratiche): lavandaie, chauffeurs, marinai, minatori. Più interessante si dimostra la parte di testo, nella quale si sottolinea l'impatto sociale (e sulla finanza pubblica) del reumatismo, definito anche come una moderna epidemia.

L'iconografia reumatologica nell'opera di Fritz Kahn integra perfettamente la parte scientifica e merita di essere ricordata, ad un secolo di distanza dalla sua prima realizzazione, come elemento di rilievo per l'educazione sanitaria a più corretti stili di vita.

Bibliografia

1. Sappol M. *Body Modern. Fritz Kahn, scientific illustration, and the homuncular subject*. Minneapolis and London, University of Minnesota Press, 2017.
2. Borck C. Communicating the Modern Body: Fritz Kahn's Popular Images of Human Physiology as an Industrialized World. *Can J Commun*. 2007; 32:495-520.
3. Kahn F. *Das Leben des Menschen [...], Band I-V*. Stuttgart, Kosmos. Gesellschaft der Naturfreunde, 1922-1931.
4. Rössler P. "Das Buch über Dich." Zur Editions-geschichte von Fritz Kahns 'Das Leben des Menschen'. *Antiquariat*. 2018; 16:2-20.
5. Holländer E. *Die Karikatur und Satire in der Medizin*. Stuttgart, Enke, 1921.
6. Kahn F. *Der Mensch gesund und krank. Menschenkunde 1940*. Zürich und Leipzig, Müller, 1939

Fig. 1. La gotta come *mostro*. (Kahn F. *Das Leben des Menschen [...], Band III*, Stuttgart, Kosmos. Gesellschaft der Naturfreunde, 1927).

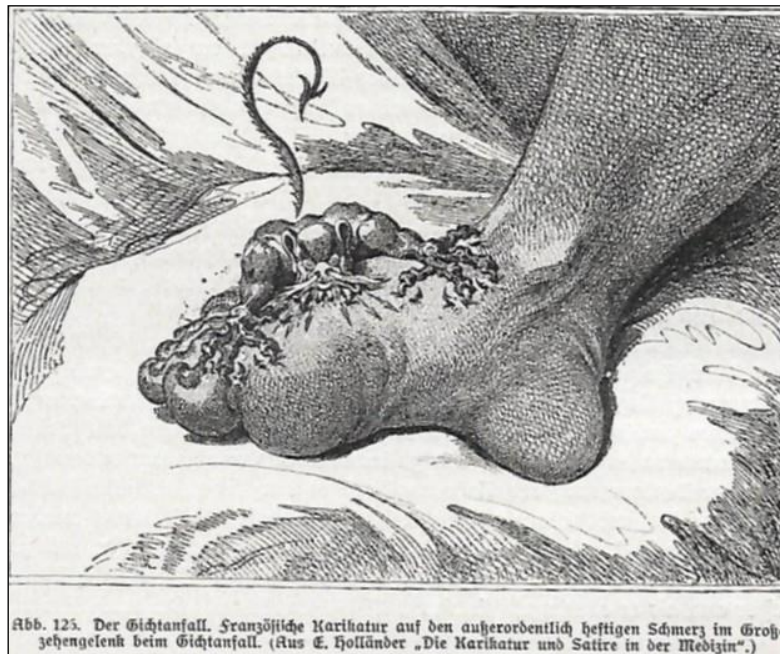
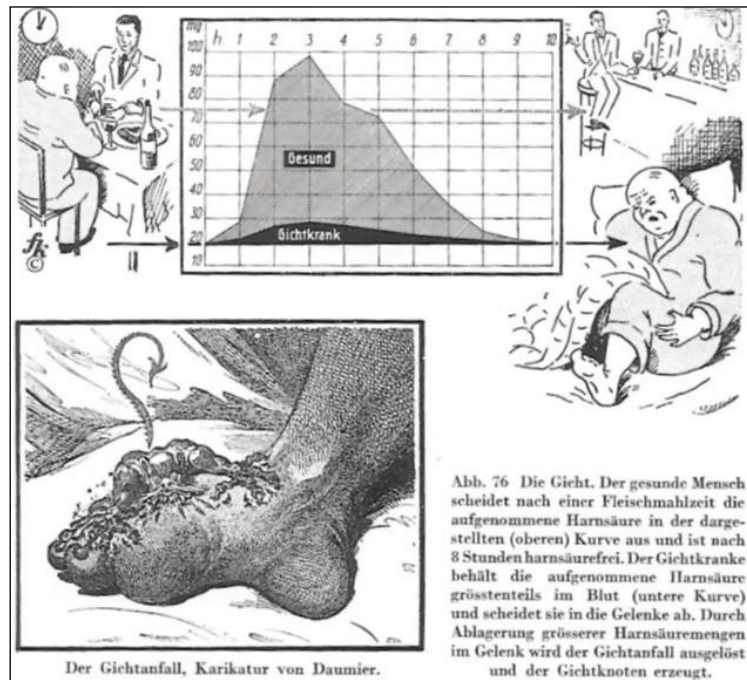


Fig. 2. Rielaborazione integrata delle rappresentazioni della gotta: Grafico dell'escrezione dell'acido urico; La gotta come mostro; Differenti esiti successivi all'assunzione di un pasto eminentemente carneo (Kahn F. *Der Mensch gesund und krank. Menschenkunde* 1940. Zürich und Leipzig, Müller, 1939).



UN DOLORE REUMATICO IMPROVVISI, A VENEZIA... SUBITO UNA COMPRESSA DI ASPIRINA!

¹E. Solimbergo, ^{1,2}P. Marson, ^{1,2}A. Cozza, ²A. Perez Negrete, ³M. Sabbion, ²L. Punzi

¹Conservatorio di Storia Medica e Sanitaria Alto Adriatica, Trieste; ²Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; ³MaxiArt.



“Venezia! La città che tutti desiderano vedere e ognuno lascia con rimpianto”... si apre così la cartolina postale illustrata qui a fianco, espressione pubblicitaria delle compresse di Aspirina, creata negli anni Trenta del secolo scorso da Armando Pomi (1895-1950), noto illustratore e cartellonista, nativo di Filottrano nelle Marche e attivo soprattutto a Milano (1).

Fin dagli anni Venti del Novecento, l'attività artistica di Pomi s'indirizza verso la grafica pubblicitaria, con alcuni settori privilegiati, quali ad esempio quello delle motociclette, per le quali nutriva una grande passione personale.

Anche il campo dei prodotti farmaceutici rientra fra quelli d'interesse specifico di Pomi, sulla scorta dell'arte pubblicitaria rappresentata dalla cartellonistica d'autore a cavallo tra Ottocento e Novecento. Questa stessa è stata posta nella giusta evidenza in anni recenti, nel corso di alcune mostre in diverse località d'Italia, aventi come soggetto la terapia del dolore e le malattie reumatologiche (2).

A titolo d'esempio, nelle varie pubblicità del Thermogène Vanderbroek (*“ovatta che genera calore”*), distribuito dalla Società Nazionale Prodotti Chimici e Farmaceutici di Milano, Pomi riprende sui periodici di allora la storica immagine di Leonetto Cappiello (1875-1942),

ovvero un Pierrot che strofina il corpo con due ovatte del prodotto, le quali generano un calore talmente forte che il personaggio lo sputa fuori, come fiamma che esce dalla bocca (2).

La collaborazione di Pomi con la Bayer, che lo assume in qualità di consulente e disegnatore pubblicitario, inizia prima del 1930 e si protrae per oltre vent'anni. Il prodotto di punta è l'acido acetilsalicilico, ovvero l'Aspirina (3), introdotta agli inizi del Novecento e distribuita in Italia dalla ditta CO-FA di Milano. Per questo farmaco, Pomi va a coniare alcuni slogan di grande presa sul pubblico, come *“la piccola compressa dal grande effetto”* oppure *“il calmadolori mondiale”*.

Nelle primissime pubblicità dell'Aspirina si ravvisa la ricerca sulla simbologia formale (visione, rappresentazione, composizione), derivanti dalle esperienze della Bauhaus di Weimar, a testimoniare la

capacità di Pomi d'introytare nella sua creatività anche ciò che si realizzava oltre i confini del nostro Paese.

Nel 1935 viene creata anche la figura simbolica del Bayerino, ovvero un fattorino che *“sempre vigile accorre portando la salute con le compresse di Aspirina”*. E ancora, s'inventano mezzi di divagazione, carte da gioco e altri strumenti pubblicitari per la Bayer. Fra questi, alcune cartoline postali ambientate in diversi luoghi d'Italia, ove appare una donna elegantemente vestita in primo piano, e sullo sfondo il principale monumento della città presa in esame, accompagnate da un testo-guida reclamistico perfettamente circostanziato. Città da godere appieno nel loro incanto, riflesso nei languidi sguardi femminili, e assai ben rappresentato nell'immagine di *“belle donne avvolte con grazia in neri scialli...”*, nel caso di Venezia.

Tuttavia, nella splendida città lagunare *“soltanto un dolore o un malanno qualunque potrebbe turbare la nostra letizia, ma per breve momento, giacché possiamo riavere il benessere e liberarci dai dolori di ogni genere, dai reumatismi, dall'influenza, ecc., usando le COMPRESSE DI ASPIRINA”*.

Armando Pomi... davvero un maestro dell'arte pubblicitaria!

Bibliografia:

1. Coltorti A. *Armando Pomi. Illustratore e cartellonista pubblicitario*. Associazione Culturale Res Humanae, Jesi, 2004.
2. Punzi L, Pérez Negrete A. *Pubblicità farmaceutica per la terapia del dolore e le malattie reumatologiche (1850-1950)*. Silvana Editoriale SpA, Cinisello Balsamo (MI), 2022.
3. Gerli R. Colchicina e acido acetilsalicilico. *Reumatismo* 2024; 76 (N. speciale 1):36-40.