

2024 • Vol. 76 • Speciale 1

R eumatismo

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



APERTURA



INDICE



Società Italiana
di Reumatologia



HOME



INDICE

REUMATISMO

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



HOME



INDICE



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



© Copyright 2024 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

In copertina

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente

Gian Domenico Sebastiani

Past President

Roberto Gerli

Presidente Eletto

Andrea Doria

Vice Presidente

Ennio Lubrano Di Scorpaniello

Segretario Generale

Giuseppe Provenzano

Consiglieri

Laura Bogliolo • Roberto Bortolotti • Paola Cipriani • Fabrizio Conti
Maria Antonietta D'Agostino • Lucia Dardani • Marcello Govoni
Claudia Lomater • Angela Anna Padula • Sabrina Paolino • Enrico Tirri

Segretario alla Presidenza

Immacolata Prevete

Tesoriere

Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti

Presidente

Stefano Bombardieri

Vice Presidente con funzioni di Segretario

Giovanni Minisola

Bianca Canesi • Mauro Galeazzi • Marco Matucci Cerinic • Carlomaurizio Montecucco
Luigi Sinigaglia • Silvano Todesco

Collegio dei Proviviri

Presidente

Ombretta di Munno

Giuseppe Passiu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico

Presidente

Carlo Salvarani

Franco Franceschini • Bruno Frediani

Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente

Carlo Leopoldo Lumi

Revisore

Oriana Baglieri

Revisore

Maurizio Pin



HOME



INDICE

Rubriche (responsabili)

Reumatologia dell'età evolutiva

Valeria Gerloni
e-mail: gerloni@gpini.it

Dalla ricerca alla pratica

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

Vignetta radiologica

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

La Reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte

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

Un occhio in laboratorio

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

La semeiotica rivisitata

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

Corsi e Congressi

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



HOME



INDICE

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

Condirettore (*Coeditor*)

R. Caporali (Milano)

Vicedirettori (*Associate Editors*)

A. Alunno (L'Aquila), S. Fasano (Napoli), G. Filippou (Milano),
G. Sakellariou (Pavia), M. Todoerti (Alessandria)

Board Editoriale (*Editorial Board*)

L. Andreoli (Brescia), M. Benucci (Firenze), A. Bortoluzzi (Ferrara),
S. Bugatti (Pavia), D. Camellino (Genova), G. Cuomo (Napoli), S. D'Angelo (Potenza),
A. Delle Sedie (Pisa), A. di Matteo (Jesi), D. Gatti (Verona), G. Lepri (Firenze),
M. Manara (Milano), F. Oliviero (Padova), C. Perricone (Perugia), FM Perrotta (Campobasso),
N. Pipitone (Reggio Emilia), I. Prevede (Roma), L. Quartuccio (Udine), C. Scirè (Monza),
M. Sebastiani (Modena), N. Ughi (Milano), V. Venerito (Bari)

Comitato Scientifico (*Scientific Committee*)

B. Amor (Paris, France)	L. Iaccarino (Padova)
F. Atzeni (Messina)	A. Iagnocco (Torino)
T. Bardin (Paris, France)	F. Iannone (Bari)
S. Bombardieri (Pisa)	F. Ingegnoli (Milano)
M. Botto (London, England)	E. Lubrano (Campobasso)
F.P. Cantatore (Foggia)	P. Macchioni (Reggio Emilia)
A. Cauli (Cagliari)	A. Mannoni (Firenze)
F. Ciccia (Napoli)	A. Marchesoni (Milano)
F. Conti (Roma)	A.T. Masi (Peoria, USA)
M. Cutolo (Genova)	M. Matucci Cerinic (Firenze)
M.A. D'Agostino (Roma)	R. Meliconi (Bologna)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	P. Migliorini (Pisa)
A. del Puente (Napoli)	C. Palazzi (Potenza)
S. De Vita (Udine)	E. Pascual (Alicante, Espana)
P.A. Dieppe (Bristol, England)	C. Pitzalis (London, England)
M. Doherty (Nottingham, England)	G. Provenzano (Palermo)
A. Doria (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
C. Ferri (Modena)	G.D. Sebastiani (Roma)
D. Filippini (Milano)	R. Scarpa (Napoli)
B. Frediani (Siena)	L. Sinigaglia (Milano)
M. Galeazzi (Siena)	J. Smolen (Wien, Österreich)
M. Gattorno (Genova)	A. Sulli (Genova)
R. Gerli (Perugia)	A. Tincani (Brescia)
E. Gremese (Roma)	E. Tirri (Napoli)
S. Guiducci (Firenze)	G. Valesini (Roma)



HOME



INDICE



HOME



APERTURA

SOMMARIO

SESSIONE I

- 1 [Storia della Società Italiana di Reumatologia](#)
Gian Domenico Sebastiani, Alberto Pérez Negrete, Leonardo Punzi
- 5 [L'Istituto di Storia di Reumatologia, stato dell'arte 2024](#)
Leonardo Punzi, Alberto Pérez Negrete
- 8 [Viaggio tra arte e scienza negli "incurabili"](#)
Gennaro Rispoli

SESSIONE II

- 10 [Storia dell'Autoimmunità](#)
Vincenzo Barnaba
- 15 [L'artrite reumatoide nella storia](#)
Piero Marson, Andrea Cozza, Leonardo Punzi
- 20 [Gianfranco Bottazzo: un veneziano tra i padri dell'autoimmunità](#)
Corrado Betterle
- 27 [Storia delle comorbidità in Reumatologia](#)
Maria Manara, Luca Ingraio, Laura Giudice, Roberto Felice Caporali

SESSIONE III

- 30 [Erba del corridore": Etnoreumatologia e uso delle piante nel XIX secolo in Estonia](#)
Renata Sõukand
- 36 [Colchicina e acido acetilsalicilico](#)
Roberto Gerli
- 41 [L'antidoto dei due mondi: l'Orvietano](#)
Lamberto Bernardini
- 45 [Le erbe del territorio bellunese, una risorsa per la salute](#)
Ernesto Riva

SESSIONE IV

- 47 [Fonti per lo studio della Reumatologia a cavallo tra Ottocento e Novecento: il panorama italiano](#)
Andrea Cozza, Alberto Pérez Negrete, Mariangela Salvato, Alessandro Porro, Piero Marson, Leonardo Punzi
- 51 [La storia degli esami di laboratorio in Reumatologia](#)
[La velocità di eritrosedimentazione delle emazie](#)
Chiara Castellani, Leonardo Punzi
- 56 [Paracelso, genio e sregolatezza: un contributo alla Reumatologia](#)
Alberto Pérez Negrete, Piero Marson, Andrea Cozza, Leonardo Punzi
- 62 [Madame de Sevigné. La prima fibromialgica della storia?](#)
Alessio Economou, Serena Guiducci, Leonardo Punzi
- 67 [Conversazioni sui Padri della Reumatologia italiana](#)
Alarico Ariani, Alberto Perez Negrete, Chiara Castellani, Alessio Economou, Leonardo Punzi

SESSIONE V

- 72 [Veramente Svetonio ha mai definito la gotta “morbus dominorum”?](#)
Ernesto Damiani, Francesco Maria Galassi, Martina Elice

COMUNICAZIONE SELEZIONATE

- 77 [Dalla farmacologia al termalismo, e quindi alla Reumatologia: un ricordo di Lorenzo Cima, maestro di scienza e di vita](#)
Franco Cozzi, Maria Carrara, Pietro Giusti, Leonardo Punzi, Piero Marson
- 78 [La malattia terminale di Georges Bizet \(1838-1875\): cardite reumatica o altre ipotesi?](#)
Piero Marson, Erica Solimbergo, Andrea Cozza
- 79 [Storia di un eponimo reumatologico oggi abbandonato: la malattia di Mikulicz](#)
Erica Solimbergo, Piero Marson, Andrea Cozza, Mauro Melato
- 80 [L'atleta di Taranto: tra arte, sport e morte misteriosa](#)
Antonio Marsico
- 82 [A proposito di una classificazione del low back pain \(“lombaggine”\) del 1878](#)
Davide Astorri, Andrea Cozza, Franco Cozzi, Piero Marson, Leonardo Punzi



HOME



APERTURA

Storia della Società Italiana di Reumatologia

**Gian Domenico Sebastiani¹, Alberto Pérez Negrete²,
Leonardo Punzi²**

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia



HOME



APERTURA



INDICE

La Reumatologia come disciplina nasce in Europa durante il Congresso Internazionale di Fisioterapia di Berlino del 1913, con la creazione di un Istituto Internazionale di Ricerche Scientifiche sulle Malattie Reumatiche. Nel 1926, per iniziativa della Società Internazionale di Idrologia, veniva costituito il Comitato Internazionale sul Reumatismo divenuto, due anni dopo, Lega Internazionale contro il Reumatismo. Il 1929 segna la nascita in modo embrionale della Reumatologia italiana a cura di Sante Pisani, che ispira e fonda a Milano, sotto gli auspici dell'Associazione Italiana di Idrologia, Climatologia e Terapia Fisica del C.N.R. un "Comitato contro il Reumatismo". L'attività del Comitato dura sino al 1936, quando subentra il "Comitato Italiano per lo studio del Reumatismo" con funzione autonoma ed indipendente dalla Società Italiana di Idrologia. Tale Comitato fu trasformato quindi in "Società Italiana per lo studio del Reumatismo e la lotta contro le Malattie Reumatiche", il cui atto costitutivo (5 maggio 1950) a firma Luigi Zoja, Professore Emerito di Clinica Medica, e Luigi Villa, Ordinario di Clinica Medica, entrambi dell'Università di Milano, rappresenta la fondazione di quella che sarà la Società Italiana di Reumatologia (SIR). Quasi contemporaneamente (1949) dallo stesso gruppo viene fondata la rivista "Reumatismo", che diventerà il giornale ufficiale della SIR.

Anche se ufficialmente non coincidono, le date di nascita di SIR e Reumatismo devono considerarsi contemporanee. In effetti nel 1948 ad Acqui si istituisce la "Società Italiana per lo studio del Reumatismo e la Lotta contro le Malattie Reumatiche", presidente Luigi Zoja, nel 1949 avviene la fondazione di Reumatismo, giornale ufficiale della Società, in attesa dell'atto costitutivo della nascita della SIR che avvenne nel 1950. Lo statuto con atto notarile era firmato da Luigi Zoja (Milano), Luigi Villa (Milano), Giuseppe Stabilini (Milano), ed il primo consiglio direttivo era composto da L. Zoja (Presidente), G. Sabatini (V. Presidente), P. Bastai, V. Chini, L. Condorelli, G. Frontali, C. Gamma, E. Greppi, T. Lucherini, A. Lunedei, S. Pisani, R. Reitano, A. Robecchi, L. Villa, R. Zanoli. Il primo presidente della Società fu Giuseppe Sabatini fino al 1952, data della sua morte.

Da allora la SIR ha subito numerose trasformazioni, dopo un iniziale ed inevitabile sforzo teso alla individuazione di una precisa identità e dei campi di interesse per la ricerca. Nei primi anni l'attenzione fu attratta dall'artrosi e dal reumatismo articolare acuto. L'elevata frequenza di quest'ultimo contribuì in quegli anni alla creazione di Centri di Cardio-Reumatologia con grande confusione sui ruoli del Reumatologo e del Cardiologo. La carenza di specialisti in Reumatologia favorì anche la conflittualità con Ortopedici ed Internisti

Indirizzo per la corrispondenza:

G.D. Sebastiani

giandoreum@libero.it

gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

rispettivamente per il trattamento delle malattie articolari e delle connettiviti, che diventavano sempre più interessanti in parallelo con gli straordinari progressi in ambito immunologico, inerente soprattutto le malattie autoimmuni. In questo contesto, anche se poco considerata, è importante ribadire l'importanza storica della Tabella XVIII, inerente la programmazione universitaria, che ha molto influenzato lo sviluppo della Reumatologia, sia accademica che non. Nella Tabella XVIII allegata al Regio Decreto del 30 Settembre 1938, la Reumatologia era assente. Nell'integrazione della Tabella XVIII che avvenne il 3 Novembre 1952, la Reumatologia fu inserita come insegnamento complementare assieme a Statistica Medica ed Antropologia. Il momento fondamentale coincise con la Nuova Tabella XVIII del 28 Febbraio 1986, in cui l'insegnamento della Reumatologia divenne obbligatorio e fu inserito nei corsi integrati come "Malattie del Sistema Immunitario e Reumatologia". Nel Nuovo Ordinamento Didattico (10 Luglio 1996) la Reumatologia fu inserita con altre discipline di area internistica nell'area 7 (es. "Patologia Sistemica IV") e/o nell'area 10 Malattie dell'Apparato Locomotore). La Reumatologia fu ulteriormente rafforzata nel Decreto d'area (28 Novembre 2000), poi pubblicato il 23 Gennaio 2001. Quindi il ruolo della Reumatologia è andato inesorabilmente sempre più affermandosi come una delle discipline in cui i termini "traslazionale" e "bench-bed" trovavano più applicazione pratica, soprattutto quando le conoscenze biomorali si arricchirono di quelle strumentali, con l'introduzione dell'ecografia muscolo-scheletrica e della capillaroscopia perirunguale. Il Reumatologo può quindi nella stessa giornata di lavoro essere in grado di fare una diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico, immettere in trattamento con farmaci biologici un paziente con artrite reumatoide, eseguire un'infiltrazione articolare per una gonartrosi, diagnosticare e poi trattare un'entesopatia mediante ecografia, leggere una radiografia o una TAC o una risonanza magnetica nucleare, leggere una densitometria ossea, interpretare un profilo genetico, tanto ai fini diagnostici che terapeutici. Tutto ciò ha aumentato il fascino della Reumatologia, che attira un crescente numero di aspiranti, come dimostrato dal fatto che attualmente è una delle poche discipline in cui il numero di candidati alle scuole di specializzazione supera il numero dei posti disponibili. Tutta queste diversificate ed anche eclettiche competenze possono però acquisirsi in modo completo solo se supportate da iniziative di formazione e di ricerca adeguate. Per questo il ruolo della SIR è diventato sempre più indispensabile per supportare queste attività, con il gravoso ma entusiasmante compito di selezionare quelle che ritiene le più utili per rafforzare la SIR stessa come disciplina ma anche delineare obiettivi futuri.

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

■ STORIA DEI CONGRESSI SIR

Dal punto di vista organizzativo, seppure non fosse ancora nata ufficialmente la SIR nella sua configurazione attuale (1950), il I e II congresso vengono considerati storicamente quelli di Milano del 1937 e del 1939 presieduti da Luigi Zoja. Vi fu poi l'interruzione dovuta alla guerra, subito dopo la quale



HOME



APERTURA



INDICE

si tenne il III congresso ad Acqui Terme, presieduto sempre da Zoja, a cui succedette Sabatini, questa volta a Salsomaggiore (IV) nel 1950. Il Congresso del 1950 a Salsomaggiore (IV) viene considerato fondamentale non solo perché coincise con la nascita della SIR, ma anche perché durante le sedute si deliberò di promuovere o potenziare l'esistenza di Centri Reumatologici dove, oltre alla cura dei pazienti, vi fosse una preparazione specifica del personale sanitario, sia medico che infermieristico che doveva prendersi carico di questi pazienti. Nascevano così i Centri di Reumatologia di Roma, Torino, Milano, Firenze e Siena. Ciò diede grande impulso alla disciplina, tanto che nel 1959 Centri di Reumatologia erano presenti in 11 città italiane. Sabatini presiedette anche il congresso di Napoli (1951) (V), mentre successivamente Luigi Villa ne presiedette ben nove (VI-XIV) (1952-1961), seguito da Lunedei che fu al vertice di quello di Milano del 1962 (XV) e poi di quelli degli anni dal 1963 al 1970 (Venezia)(XVI-XX). Fino a questa data i congressi nazionali erano stati annuali salvo alcune eccezioni, mentre hanno avuto successivamente cadenza biennale per poi diventare addirittura triennale. Tra i biennali quello di Pagnochiuso (XXI) presieduto da Bossa, quelli di Montecatini (1974, 1976) (XXII, XXIII) presieduti da Ballabio, quello di Fiuggi (1978) (XXIV) presieduto da Gigante, quello di Montecatini del 1980 (XXV) presieduto da Bianchi. In quest'occasione si decise di passare alla triennialità, per cui i successivi furono a Milano nel 1983 (XXVI) presieduto da Pipitone, a Montecatini nel 1986 (XXVII) presieduto da Ugo Carcassi e quello di Roma nel 1989 (XXVIII). Il Congresso del 1992 (XXIX), tenutosi a Montecatini, dev'essere considerato storico in quanto, visto il successo in termini di partecipazione e anche di presenza di sponsor, si decise di passare alla formula dei congressi annuali. In effetti a quel congresso vi fu una notevole partecipazione di giovani Reumatologi, molti dei quali erano diventati strutturati, sia come universitari che come ospedalieri o ambulatoriali. Per questi il congresso era l'occasione per ritrovarsi a discutere di vari argomenti, organizzare gruppi di studio ed ideare progetti di ricerca. Per cui venne accolta la loro richiesta di ritrovarsi più frequentemente, con congressi annuali, rivolta al CD della SIR. Però, per uno strano scherzo del destino, la Farindustria entrò in agitazione, attuando tutta una serie di misure nei confronti delle società scientifiche, tra le quali la più rilevante era la sospensione delle sponsorizzazioni per congressi. Tuttavia il CD della SIR, allora presieduto dal prof. Cervini, decise di persistere nella decisione di organizzare il congresso nel 1993, che fu affidato al prof. Todesco optando per la sede di Abano Terme (XXX), anche per godere di qualche supporto economico locale. Per volontà unanime dalla SIR, si decise di privilegiare l'affidamento delle relazioni ai giovani Reumatologi nessuno dei quali peraltro, per policy congressuale dovuta alle ristrettezze economiche, godette di rimborsi delle spese di viaggio e di soggiorno. Il congresso ebbe un notevole successo, per cui si rafforzò la decisione di svolgerli annualmente. Per cui il XXXI ebbe luogo a Pescara nel 1994, il XXXII a Bologna nel 1995, il XXXIII a Roma nel 1996, il XXXIV a Sorrento nel 1997, il XXXV a Genova nel 1998, il XXXVI a S.Margherita di Pula nel 1999, il XXXVII a Milano nel 2000, il XXXVIII a Padova nel 2001, il XXXIX a Bari nel 2002, il XL a Udine nel 2003, il XLI a Stresa nel 2004, il XLII a Verona nel 2005, il XLIII a Palermo nel 2006. Ovviamente, come si può intuire, l'organizzazione dei congressi cosiddetti itineranti era affidata al Reumatologo locale che, nel giusto tentativo di fare bella figura per sé e per la Reumatologia, teneva in poca considerazione la necessità di ricavare un attivo di bilancio, necessaria alla SIR per finanziare le sue iniziative. A questo punto da parte del CD della



HOME



APERTURA



INDICE

SIR, allora presieduto dal prof. Bombardieri, venne presa la rilevante decisione di cercare di razionalizzare di più sia la parte organizzativa che economica dei convegni, affidando al CD stesso la responsabilità organizzativa. Con un bando che prevedeva un impegno pluriennale, risultò vincitrice l'AIM che da allora ha sempre organizzato i congressi SIR. Per cui sulla base dei preventivi, della facile raggiungibilità e dell'attrazione del luogo, si decise di optare per la sede di Venezia Lido, dove si svolse il congresso con grande successo nel 2007 (XLIV) (1478 partecipanti), presidente Bombardieri e nel 2008 (XLV), (1456 partecipanti) presidente Montecucco. Purtroppo nel 2009 vi fu un grande incendio che distrusse il famoso Hotel des Bains, per cui il Lido non assicurava più un'ospitalità alberghiera, e si decise di considerare la sede di Rimini: 2009 (XLVI) (1452) e 2010 (XLVII) (1612) presidente Montecucco. Nel 2011 (XLVIII) (1457) il Congresso si tenne a Rimini, mentre nel 2012 (XLIX) (1830) presidente Minisola a Milano, e nel 2013 (L) a Napoli (1466) presidente Matucci-Cerinic. Dal 2014 (LI) (1601) presidente Matucci-Cerinic, si tenne sempre a Rimini, tranne nel 2020 anno in cui il Congresso fu virtuale a causa della pandemia da SARS-CoV-2. 2015 (LII) (1460) e 2016 (LIII) (1638) presidente Olivieri, 2017 (LIV) (1677) e 2018 (LV) (1783) Galeazzi, 2019 (LVI) (1620) e 2020 virtuale (LVII) (1281) presidente Sinigaglia, 2021 (LVIII) (1430) e 2022 (LIX) (1703) presidente Gerli, 2023 (LX) (circa 1700) presidente Sebastiani.

[HOME](#)[APERTURA](#)[INDICE](#)

L'Istituto di Storia di Reumatologia, stato dell'arte 2024

Leonardo Punzi, Alberto Pérez Negrete

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



HOME



APERTURA



INDICE

L'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR) è nato ufficialmente il 12 ottobre del 2020, per cui siamo ad un po' più di tre anni dalla sua fondazione (1). In questo sia pur breve periodo, l'ISR è stato piuttosto attivo, peraltro in settori piuttosto diversificati. Questo è il III convegno, dopo quelli di Ottobre del 2021 e del 2022. I convegni hanno riscosso notevole interesse, sia per affluenza di partecipanti che per ricchezza e varietà degli argomenti trattati, alcuni dei quali hanno suscitato l'attenzione da parte del Comitato Editoriale di Reumatismo che ha invitato gli autori a presentare per estenso il lavoro per la pubblicazione sulla rivista. Dall'anno scorso una delle sessioni del convegno si tiene in collaborazione con una Società Scientifica non reumatologica; la prima è stata la Società Italiana di Medicina di Genere (GISeG), mentre quest'anno è la Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica ed Allergologia (SIICA). L'occasione congressuale ha poi permesso all'ISR di presentare alcune iniziative particolari ed originali, rappresentate quest'anno dalla "Mostra sulla Storia dei Francobolli di interesse Reumatologico", una collezione assolutamente unica al mondo raccolta grazie alla sua passione filatelica, dalla professoressa Maria Teresa Mascia che l'ha generosamente messa a disposizione dell'ISR e di cui abbiamo voluto fare un catalogo digitale.

L'altra iniziativa, ormai ben nota, è quella inerente la "Mostra sulla Storia della Pubblicità Farmaceutica per la Terapia del Dolore e delle Malattie Reumatologiche" che ha compiuto quest'estate un anno (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 tenutasi 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). In quest'occasione, l'esposizione è stata visitata da un grande numero di appassionati di grafica e storici della medicina che hanno espresso il loro parere positivo, sia sul progetto espositivo sia sui contenuti affrontati. Inoltre, il percorso è stato arricchito con un pannello di attualità che trattava del docu-film *All the Beauty and the Bloodshed* di Laura Poitras premiato qualche giorno prima alla Mostra Cinematografica di Venezia. L'attinenza con questa manifestazione stava nel fatto che il film riporta una storia vera di denuncia sulla prescrizione abusiva negli Stati Uniti di farmaci oppioidi indagando, in particolare, il caso della celebre fotografa Nan Goldin. Successivamente, per poter offrire la possibilità ai diversi Reumatologi italiani di visitare la mostra, si è creduto opportuno tenerla anche a

Indirizzo per la corrispondenza:

L. Punzi
punzileonardo@gmail.com

Rimini (23- 26 novembre 2022), contemporaneamente al 59° Congresso della SIR. Vista l'ampia richiesta da parte di diversi colleghi di ospitare la mostra, è stato istituito un bando per candidarsi a poterla organizzare nella propria sede. Quest'anno le candidature accolte sono state quelle di Francesco Girelli e di Angela Padula, rispettivamente Reumatologi 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 tutte e due i casi, la mostra è stata personalizzata con qualche pannello aggiuntivo che teneva conto del contesto storico-geografico e di quello scientifico. Ad esempio, nell'ultima mostra a Potenza è stato possibile creare un discorso interdisciplinare tra Reumatologia e Archeologia in modo che il Museo Archeologico della capitale potentina ha potuto affiancare al percorso tradizionale alcuni reperti – ritrovati in diverse aree della Basilicata – che, tra il IV e il VI secolo a.C, venivano utilizzati per la cura di affezioni reumatiche (Figura 2). Va riconosciuto che in entrambi questi contesti vi è stata una palese vicinanza e partecipazione degli organi direttivi della SIR, che è stata 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 grande presenza di pubblico e di autorità e, non ultimo, i commenti della Stampa. Per ultimo, emanazione diretta dalla Mostra itinerante è stata l'esposizione tenuta nel 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 conta il 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 l'immagine dalla SIR ne ha sicuramente tratto un vantaggio come immagine, come è dimostrato dalla grande diffusione ricevuta sia a livello nazionale che locale sui *media*.

L'ISR è anche un centro di ricerca e, sebbene molti progetti siano stati appena avviati, alcuni prodotti sono già stati presentati come comunicazioni o poster a Convegni ed altri già pubblicati (3-6). È particolarmente soddisfacente constatare che a molte iniziative dell'ISR partecipano anche giovani Reumatologi. Vista questa particolare attenzione e desiderio di partecipazione, la SIR ha fissato un bando per



HOME



APERTURA



INDICE

Figura 1

Totem sulla Mostra per le vie del centro a Perugia, in luglio 2022.





Figura 2 Inaugurazione della Mostra a Potenza, in ottobre 2023.

selezionare 3 giovani Reumatologi che potessero far parte del Comitato Esecutivo dell'ISR. Sotto la guida di esperti di Storia della Reumatologia, questi si affiancano ad altri giovani e portano avanti ricerche interessanti, i cui primi frutti vengono presentati in questo convegno. Ricordiamo i loro nomi: Alarico Andriani, Chiara Castellani, Alessio Economou a cui vanno aggiunti l'altrettanto giovane borsista bibliofilo dell'ISR Alberto Perez-Negrete e Andrea Cozza, segretario del Comitato Scientifico dell'ISR.

Tra le interessanti attività che questi giovani portano avanti, va segnalata l'iniziativa di Alarico Ariani circa la storia de "*I Padri della Reumatologia*", corredata da filmati ed interviste, oltre che da una raccolta preziosa di documenti. La prima riguarderà il compianto prof. Giampiero Pasero e poi ogni anno ve ne sarà una diversa. Ci auguriamo che la rivista ufficiale della SIR Reumatismo si apra alla pubblicazioni di queste importanti testimonianze della nostra Storia. La seconda iniziativa, presentata in parte al Congresso SIR è merito di Chiara Castellani e riguarda la *Storia degli esami di Laboratorio in Reumatologia*.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L, Pérez Negrete A, Marson P, Cimmino MA, Po' M, Gerli R, Sinigaglia L. 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: 157-165.
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: doi10.4081.
6. Marson P, Punzi L. Venice and its role in the history of cardiovascular medicine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31: 2512-2513.



HOME



APERTURA



INDICE

Viaggio tra arte e scienza negli “incurabili”

Gennaro Rispoli

ASL Napoli 1 centro, Napoli



HOME



APERTURA



INDICE

Uno dei luoghi dell'incontro tra scienza e arte a Napoli è certamente l'Ospedale di Santa Maria del Popolo degli Incurabili sulla collina di Caponapoli. Gli Incurabili hanno ospitato nelle proprie mura la storia della Scuola Medica Napoletana, che nella prestigiosa architettura ha lasciato tracce indelebili e testimonianze straordinarie. Il complesso occupa un'intera insula della collina di Caponapoli ed è pertanto situato in uno dei quartieri più antichi della città, a pochi passi da Via Foria e dal Museo Archeologico e, sul lato sud, a ridosso dei decumani. Il Viaggio tra arte e scienza mostra veri capolavori dell'arte napoletana, dalla notissima Farmacia storica al Chiostro Cinquecentesco di Santa Maria del Popolo, fino all'Orto Medico con accanto l'attività ospedaliera. Arte e assistenza, estetica e cura si coniugano giorno dopo giorno, come già era accaduto negli anni della sua istituzione quando Maria L. Longo, in pieno Rinascimento (1522), aveva deciso di fondare qui un ospedale per malati incurabili colpiti dalla sifilide e per le donne gravide.

Qui l'arte aiuta a guarire. In un tempo in cui le malattie erano collegate al castigo divino ed i farmaci ben poco efficienti, l'ospedale, sorretto da istituzioni dedite alla carità, scongiurò malattie ed epidemie. Suore e frati con accanto volontari di ogni ceto sociale della città alleviarono il dolore e le sofferenze e resero accettabile anche la morte.

Il barocco che meraviglia stupisce in questo antico stabilimento ospedaliero per la sua unità di espressione. La vocazione ospedaliera del luogo fu tenuta certamente in gran conto da architetti quali Domenico Antonio Vaccaro, Bartolomeo Vecchione ed altri che studiarono il flusso dei venti, la salubrità collinare del luogo e l'impianto, nei ricchi chiostri annessi, di piante ed erbe medicinali. Rintracciare ed inseguire il *genius loci*, facendolo rinascere e rinnovare attraverso un progetto di valorizzazione del bene, è lo scopo dell'ASL NA1 Centro e dell'Associazione culturale Il Faro di Ippocrate, che gestisce all'interno degli Incurabili il Museo di Arti Sanitarie e di Storia della Medicina. L'associazione ha adottato, per restaurarla, la Farmacia storica prendendosi cura al contempo dell'Orto Medico che, oltre ad un meraviglioso canforo, vanta più di cento piante medicinali.

La Farmacia è la parte più mirabile e meglio conservata dell'antico ospedale del Reame. Insuperato capolavoro del barocco-rococò è al tempo stesso efficiente laboratorio del farmaco ed intrigante luogo di rappresentanza per l'élite scientifica dell'Illuminismo napoletano. La successione delle sale (controspeziera -sala grande- laboratori) mostra un rigoroso controllo degli spazi connesso all'efficienza di una farmacia progettata a metà del Settecento quale esempio moderno di ricerca e formazione dello speciale. La realizzazione della splendida Farmacia, rarissimo esempio di antica spezieria ancora dotata dell'origina-

Indirizzo per la corrispondenza:

G. Rispoli
gennaro.rispoli@acoi.it
info@ilfarodippocrate.it

rio corredo di vasi in maiolica ospitati nello spettacolare stiglio in noce, segna lo spartiacque tra la medicina illuministica e l'ospedale moderno, inteso come luogo di cura e non più semplice ospizio. Nello stesso cortile su cui si affaccia la Farmacia si trova il Museo delle Arti Sanitarie dedicato alla memoria della storia della Medicina napoletana. Si articola in quattro sale espositive dedicate a Domenico Cotugno, Domenico Cirillo e Giuseppe Moscati.

In queste sale sono raccolti ferri antichi, stampe anatomiche e strumenti medici d'epoca. Oggetti scientifici che diventano eleganti opere d'arte usate dalle mani di medici che proprio in quei luoghi fondarono per intuito, moderazione, disciplina e rigore la Scuola Medica Napoletana. Marca Aurelio Severino, Quadri Chiari, sino a Moscati e Cardarelli esercitarono l'arte di guarire tra queste antiche mura.

Il museo delle Arti sanitarie negli ultimi due anni ha recuperato dall'ex ospedale della Pace su via Tribunali 227 la sala del Lazzaretto (autentica antica corsia medica con camminamento ligneo a mezz'aria) realizzata nel 1580 per usarla come sede di una mostra sulla storia delle epidemie e dei vaccini. Di fatto in questo spazio espositivo completa l'offerta culturale del museo delle Arti Sanitarie aggiungendo conoscenza e prevenzione sulle malattie epidemiche e infettive. Attualmente in questa sede è stato ricollocato il presepe delle Arti Sanitarie con pastori malati e guaritori d'epoca. Le ricostruzioni dei pastori raccontano storie e fatti sulle figure della cura e sui malati che presentano le "stimmate" delle diverse malattie quasi ad esorcizzarle. In realtà si tratta di un presepe scientifico che vuole raccontare la malattia usando come filo rosso il pastore napoletano che ben rappresenta lo spirito del territorio.

■ OSPEDALE SANTA MARIA DELLA PACE SALA DEL LAZZARETTO

Museo della Salute: Mostra Pianeta Pandemia

La mostra, allestita in collaborazione con il Corpo Volontario Militare della CRI, è visitabile nella Sala del Lazzaretto dell'ex Ospedale di Santa Maria della Pace.

Articolata in due sezioni, "Storie di Epidemie" e "Storie di Vaccini", vuole indurre nel visitatore la consapevolezza che la storia dell'uomo è da sempre, indissolubilmente, legata alle malattie epidemiche. Panelli didascalici, ricostruzioni d'ambiente, antichi testi, documenti e strumenti medico-scientifici raccontano i terribili morbi che, periodicamente, hanno segnato diverse aree geografiche del Pianeta e più direttamente la nostra città, Napoli: lebbra, vaiolo, sifilide, peste, malaria, colera, fino alla pandemia attuale Covid 19.

I documenti esposti testimoniano la secolare difficoltà di gestire l'emergenza sanitaria attraverso la complessa cooperazione tra scienza medica ed autorità politica, ma, di volta in volta, una soluzione scientifica e solidale è stata capace di controllare pericolose epidemie.

Il percorso espositivo è un laboratorio cognitivo per i giovani ed offre una prospettiva di riflessione per comprendere meglio, attraverso la storia sanitaria delle malattie e degli antichi ospedali, la storia sociale delle città. Testimonial d'eccezione sono i "pastori malati", che integrano l'esposizione, presentando le "stimmate" delle diverse malattie, quasi ad esorcizzarle.

Tutto ciò serve a educare i giovani delle scuole i nostri concittadini e i visitatori della nostra città alla conoscenza scientifica che può metterli in grado di comprendere i complessi fenomeni sociali ed economici collegati alle epidemie in un luogo d'impatto straordinario artistico che è stato comunque un lugubre lazzaretto.



HOME



APERTURA



INDICE

Storia dell'Autoimmunità

Vincenzo Barnaba

Università La Sapienza, Roma



HOME



APERTURA



INDICE

■ DEFINIZIONE DI AUTOIMMUNITÀ

Per autoimmunità si intende la condizione per cui il sistema immunitario non riconosce le proprie strutture cellulari e tissutali (*self*), provocando la comparsa di autoanticorpi e cellule immunitarie che auto-attaccano gli organi e i tessuti del proprio organismo.

■ IL DOGMA DELL'“HORROR AUTOTOXICUS” DI PAUL EHRLICH: LUCI ED OMBRE

Paul Ehrlich, premio Nobel per avere intuito per primo l'esistenza degli anticorpi, coniò, agli inizi del XX secolo, il termine *horror autotoxicus* o *horror of self-toxicity* per definire che “Il sistema immunitario è normalmente focalizzato a rispondere a tutto ciò che è estraneo all'ospite ed ha una tendenza disteleologica innata ad evitare di attaccare i propri tessuti (tolleranza)... l'*horror autotoxicus* impedisce l'autotossicità in un organismo vivente” (1). In altre parole, Ehrlich, se da un lato postulò per primo la condizione che in seguito sarebbe stata definita come “tolleranza”, dall'altro negava la possibilità che questa potesse essere elusa e quindi dell'esistenza delle malattie autoimmuni.

Il “dogma” di Ehrlich influenzò negativamente i progressi sugli studi sull'autoimmunità per diversi lustri, nonostante, più o meno negli stessi anni, altri scienziati come Julius Donath e Karl Landsteiner dimostrassero che l'emoglobinuria parossistica da freddo fosse una malattia autoimmune da autoanticorpi anti-emazie, o lo stesso Karl Landsteiner ed Elia Metchnikoff scoprirono gli autoanticorpi anti-spermatozoo (2, 3).

In definitiva, se l'esistenza delle malattie autoimmuni fu considerata una questione aperta fino agli anni '50, lo si deve in gran parte grazie al dogma errato di Paul Ehrlich, fino a quando Noel Rose dimostrò l'esistenza di autoanticorpi tiroidei (anti-tireoglobulina) che causavano la tiroidite sperimentale (rottura della tolleranza) (4).

■ IL CONCETTO DI TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

La definizione di tolleranza immunologica la si deve principalmente alle osservazioni di tre “guru” dell'immunologia moderna, Ray David Owen, Frank Macfarlane Burnet, e Peter Brian Medawar (Burnet e Medawar vinsero il Nobel per queste scoperte nel 1960) (5-7).

Indirizzo per la corrispondenza:
V. Barnaba
vincenzo.barnaba@uniroma1.it
vincenzo.barnaba@fondazione.uniroma1.it

Collettivamente, questi studi dimostrarono che la tolleranza immunologica era controllata dai geni del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC), dal momento che il trapianto di cute da topi MHC^a veniva rigettato da topi MHC^b, ma non da topi MHC^a, fornendo le basi sperimentali della tolleranza dovuta alla delezione clonale. Si deve soprattutto a Medawar la scoperta che la tolleranza immunologica potesse essere acquisita, in quanto il trasferimento di cellule staminali midollari da topi MHC^a a feti MHC^b (con sistema immunitario immaturo) non provocava rigetto da parte di questi ultimi, essendo diventati MHC^{axb}. Inoltre, lo stato di tolleranza poteva essere abolito dal trasferimento adottivo di cellule linfoidi presensibilizzate anti-MHC^a in topi MHC^{axb}, dimostrando che la tolleranza era specifica e dovuta a delezione clonale e non soppressione (tolleranza centrale). Sempre negli anni '50, Leslie Brent and Rupert Everett Billingham forniscono la prima evidenza di tolleranza periferica da cellule soppressorie, in quanto il trasferimento per via endovenosa di cellule immunitarie in topi MHC^b neonati (con sistema immunitario più maturo) induceva tolleranza verso la cute trasferita da topi MHC^a (o viceversa) (8).

Ed ancora alla fine degli anni '50, Jacques Francis Miller scopriva che il timo era il sito per lo sviluppo di una popolazione speciale di cellule immunitarie, chiamati linfociti T timo-dipendenti (9).

■ NECESSITÀ EVOLUTIVA DEI MECCANISMI DI TOLLERANZA CENTRALE

Tutti i singoli individui generano, durante la vita fetale/neonatale, centinaia di bilioni di linfociti B che producono anticorpi specifici e di linfociti T (CD4 o CD8), ognuno dei quali riconosce specificamente un singolo epitopo o determinante antigenico: tale enorme diversità permette potenzialmente di riconoscere e di attivarsi in risposta a tutti gli antigeni sia *self* sia *non-self* (immunità adattativa). L'enorme repertorio di tali cellule è determinato dal fatto che i recettori di riconoscimento di ognuna di esse vengono codificati da segmenti di DNA, generati dalla ricombinazione somatica di un ristretto numero di geni della linea germinativa, durante lo sviluppo individuale: scoperta fondamentale in immunologia, per la quale Susumu Tonegawa vinse il premio Nobel nel 1987 (10). Questo meccanismo si è reso necessario durante l'evoluzione, in quanto permette all'individuo di difendersi dai miliardi di patogeni esterni: infatti, senza il meccanismo di ricombinazione somatica, il genoma non avrebbe potuto contenere tutti i geni codificanti per le centinaia di bilioni di strutture di riconoscimento dei linfociti B o T. D'altro canto, essendo la ricombinazione somatica casuale, essa non è in grado *a priori* di discriminare il *self* dal *non-self*. Ecco perché durante l'evoluzione, si è selezionato un meccanismo parallelo, definito tolleranza centrale, attraverso cui i linfociti B o T autoreattivi (soprattutto quelli che riconoscono gli antigeni *self* ad alta affinità/avidità) sono deleti in particolari compartimenti durante l'ontogenesi individuale: il midollo e le stazioni linfatiche periferiche per i linfociti B, il timo per i linfociti T. Senza quest'ultimo meccanismo, l'individuo morirebbe repentinamente a causa di un multi-attacco di tutte le strutture *self* di organi e tessuti del proprio organismo. Intorno alla fine degli anni '90, si scoprì, infatti, che il timo esprime tutti gli antigeni dell'organismo, sia quelli ubiquitari sia quelli tessuto-ristretti (TRA), grazie a un gene, l'*AIRE* (*AutoImmune REgulator*) *gene*, che codifica per un complesso proteico, il quale è condizionato a legare i promotori di tutti i geni TRA e favorirne la trascrizione e traduzione, permettendo quindi la delezione di tutti i cloni autoreattivi ad alta affinità/avidità nel



HOME



APERTURA



INDICE

timo durante lo sviluppo del sistema immunitario (11,12). Mutazioni a livello di *AIRE* provocano, nell'uomo, una gravissima malattia genetica autosomica recessiva, denominata *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)*, in cui il timo ha perso le sue funzioni di tolleranza centrale.

■ TOLLERANZA CENTRALE TIMICA: SELEZIONE NEGATIVA E POSITIVA

Già agli inizi degli anni '60, FM Burnet aveva predetto che il timo aveva un ruolo cruciale nell'eliminazione dei linfociti T in via di sviluppo con potenziale reattività contro il *self* (“*negative selection of 'forbidden' T cell clones*”). Questa teoria fu definitivamente dimostrata sperimentalmente alla fine degli anni '80, attraverso gli eleganti studi soprattutto da parte di Nicole Le Douarin, Philippa Marrack e John Kappler, Harald von Boehmer, grazie anche alle più moderne tecnologie che si avvalevano della disponibilità di topi transgenici (Tg). Un modello esemplificativo è quello, in cui furono usati topi doppio Tg che esprimevano, sia nel timo sia in periferia, Mls1^a (un superantigene *self* murino codificato da un virus endogeno, il *mouse mammary tumor virus*, trasmesso attraverso il latte) e il *T cell receptor* (TCR) Vβ8.1 specifico per Mls1^a, pressochè su tutte le cellule T (13). In queste condizioni, le cellule T TCRVβ8.1⁺ si potevano trovare quasi esclusivamente nel timo nella loro forma immatura (timociti) (selezione negativa), tranne una piccola porzione di esse che si trovava anche nella forma matura sia nel timo sia in periferia, probabilmente perché una piccola quota di linfociti T TCRVβ8.1 sfuggiva alla delezione clonale, in quanto a bassa affinità/avidità per gli epitopi di Mls1^a (selezione positiva).

La selezione positiva timica fu in seguito definita in senso meccanicistico da ulteriori esperienti soprattutto da parte del gruppo di Micheal J Bevan, i quali dimostrarono che in topi Tg per OT-1 TCR, i timociti OT-1⁺, che riconoscevano in maniera H-2Kb-ristretta un dato peptide agonista dell'ovoalbumina (OVA₂₅₇₋₂₆₄) espresso nel timo (*self*), venivano, come aspettato, deleti nel timo a causa di un forte segnale antigenico (selezione negativa) (14). Invece, se il peptide veniva modificato a livello di alcuni dei residui di legame per OT-1 TCR (parziale agonista), il segnale antigenico risultava nettamente ridotto ed i timociti maturavano, si sviluppavano in linfociti maturi e migravano in periferia (selezione positiva). Mentre, se le modificazioni venivano effettuate a livello di tutti i residui di riconoscimento, i timociti morivano per assenza di segnale (nessuna selezione: *neglect*). Tutti questi dati dimostravano, quindi, che il riconoscimento antigenico (peptide self+MHC) da parte dei timociti è essenziale per la selezione timica: i timociti con TCR ad alta affinità/avidità vengono deleti, quelli a bassa selezionati positivamente per migrare in periferia. Tale evidenza quindi suggerisce che tutti i linfociti maturi periferici sono autoreattivi a bassa affinità/avidità per il *self* e, per questo, difficilmente responsivi, e possono cross-reagire con alta affinità/avidità contro il *non-self* (patogeni, tumori...), per scopi di difesa.

■ TOLLERANZA PERIFERICA E ROTTURA DELLA TOLLERANZA

Di straordinaria importanza fu l'osservazione che, nel modello dei topi doppi Tg TCRVβ8.1 × Mls1^a, i cloni T TCRVβ8.1⁺ specifici per Mls1^a, sele-



HOME



APERTURA



INDICE

zionati positivamente nel timo perché a bassa affinità/avidità, in periferia non reagivano contro Mls1^a periferico, rimanevano anergici in seguito allo stimolo antigenico e non sviluppavano autoimmunità (13). Questa è una delle prime sostanziali evidenze sperimentali che suggerivano che il solo segnale antigenico non è sufficiente per l'attivazione dei linfociti *naïve* periferici (inclusi gli autoreattivi), i quali, per attivarsi ed esplicare le proprie funzioni, necessitano della combinazione di diversi fattori:

- 1) selezione positiva dei cloni a bassa affinità/avidità per il self (ma cross-reattivi per il non-self, e quindi potenzialmente protettivi);
- 2) lo stimolo antigenico (segnale 1);
- 3) il costimolo fornito dalle cellule presentanti l'antigene (APC) (segnale 2);
- 4) vari segnali infiammatori (per esempio indotti da infezioni nei tessuti periferici) che rendono le APC stimolatrici (fattori ambientali);
- 5) la suscettibilità genetica (associazione con molecole MHC).

Senza la simultanea presenza di questi 5 *hits*, i linfociti *naïve* vanno incontro a uno dei principali meccanismi di tolleranza periferica, che evita l'autoimmunità in condizioni normali (senza infiammazione e predisposizione genetica): la cosiddetta anergia clonale, essenzialmente dovuta alla presenza del segnale 1 senza gli altri segnali prima descritti. Tale situazione condiziona una espressione genica nelle cellule immunitarie, che le rende refrattarie alla attivazione e proliferazione (15).

Tali concetti hanno avuto una enorme spinta conoscitiva dalla scoperta delle APC più importanti nel nostro organismo, le cellule dendritiche (DC) e delle loro funzioni da parte di Ralph Steinman (Nobel 2011) (16). Vi sono diversi *subsets* di DC, con differenti funzioni, compartimentalizzazione, reclutamento nei tessuti periferici, ma sicuramente le più diffuse ed importanti sono quelle di origine mieloide, chiamate DC convenzionali (cDC). Queste ultime pattugliano continuamente i tessuti periferici e "avvisano" il sistema immunitario adattativo (linfociti B e T) di eventuali invasioni da patogeni e processi infiammatori. In condizioni normali, esse hanno scarse capacità stimolatrice, di fagocitare l'antigene (che in condizioni normali sarebbero antigeni *self*), e di migrare dai tessuti periferici sani nelle stazioni linfatiche drenanti i vari tessuti e organi (cDC immature o tollerogeniche). Quest'ultima incapacità è essenzialmente dovuta all'espressione di tutta una serie di recettori per chemochine (come CCR2 e CXCR1), i cui ligandi sono prevalentemente prodotti da tessuti sani e ostacolano la migrazione delle cDC immature (17). Comunque, una piccola porzione di esse riesce a evadere il freno alla migrazione in quanto possono esprimere, a bassa densità, altri recettori chemochinici (come CCR7), i cui ligandi sono prodotti nei tessuti linfatici e possono reclutare, per gradiente, piccole quantità di cDC immature nei linfonodi. Le cDC immature nei linfonodi presentano l'antigene a bassa densità ed indurranno tolleranza (anergia). La situazione si capovolge nettamente in presenza di processi infiammatori, che forniscono i segnali necessari (citochine come la IL-12) per convertire le cDC immature in mature. Le cDC mature perdono i recettori chemochinici che le arresta nel tessuto, upergolano il CCR7 e, dopo avere fagocitato una grande quantità di antigeni (sia *non-self* sia *self*) migrano con alta efficienza nei tessuti linfatici drenanti. Esse, inoltre, assumono forte potenziale stimolatorio, in quanto aumentano di diversi log la superficie di membrana cellulare, il numero dei complessi MHC/peptide (segnale 1) e di molecole costimolatorie come il B7 (segnale 2), le quali interagiscono, rispettivamente, con il TCR e CD28, risultando nella attivazione, espansione e differenziazione delle cellule T funzionali. Si deve ad Antonio Lanzavecchia e Federica Sallusto, alla fine



HOME



APERTURA



INDICE

degli anni '90, la prima dimostrazione che evidenziava come le cellule T *naïve* o della memoria si diversificano in cellule effettrici acquisendo le proprietà che permettono la migrazione nei tessuti infiammati (18, 19). In questo caso, anche le cellule T autoreattive potranno indurre processi autoimmuni di vario genere, a secondo del tessuto colpito, del background genetico, e di altri meccanismi di tolleranza periferica, come quelli indotti dalle cellule T soppressorie o regolatorie (Tregs), che regolano fortemente le risposte ed evitano che le malattie autoimmuni siano frequenti (20). Le Tregs più importanti sono quelle, identificate per la prima volta da Shimon Sagakuchi, CD4⁺CD25^{high}C-D127^{low}CTLA-4⁺ esprimenti il fattore di trascrizione FOXP3 che risulta fondamentale per il loro sviluppo: mutazioni a livello del gene *FOXP3* causano una gravissima malattia legata al cromosoma X con disordini autoimmuni fatali, immunopatologie e allergie.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Ehrlich P. The Collected Papers of Paul Ehrlich Vol. II, Pergamon, New York. 1957.
2. Donath J, Landsteiner K. Münch. med. Wochenschr. 1904; 51: 1590-1593.
3. Metalnikoff S. Ann. Inst. Pasteur. 1900; 14: 577-589.
4. Rose NR, Mackay IR (eds). The Autoimmune Diseases p. iv. New York, Academic Press. 1985.
5. Owen RD. Science. 1945; 102: 400-401.
6. Burnet FM. The Clonal Selection Theory of Antibody Formation, Cambridge University Press, London, 1959.
7. Medawar PB. Harvey Lect. 1956-1957; 52: 144-176.
8. Brent L. Immunology. 2016; 147 (3): 267-268.
9. Miller JF. Immunological function of the thymus. Lancet. 1961; 2: 748-749.
10. Tonegawa S. Nature. 1983; 302: 575-581.
11. Nagamine K, et al. Nature Genet. 1997; 17: 393.
12. The Finnish-German APECED Consortium. Nature Genet. 1997; 17: 399.
13. Blackman et al. Nature. 1990; 345 (6275): 540-542.
14. Goldrath AW, Bevan MJ. Nature. 1999; 402 (6759): 255-262.
15. Schwartz RH. Curr Opin Immunol. 1997; (3): 351-357.
16. Steinman RM, Cohn ZA. J Exp Med. 1973; 137 (5): 1142-1162.
17. Sozzani S, et al. J Immunol. 1998; 161 (3): 1083-1086.
18. Sallusto F, et al. Nature. 1999; 402: 34-38.
19. Sallusto F, et al. Annu Rev Immunol. 2004; 22: 745-763.
20. Sakaguchi S, et al. Cell. 2008; 133: 775-787.



HOME



APERTURA



INDICE

L'artrite reumatoide nella storia*

Piero Marson, Andrea Cozza, Leonardo Punzi

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

*Questo studio è dedicato alla memoria del prof. Giampiero Pasero, scomparso nel 2023, indimenticato Maestro di Reumatologia e della sua storia.



HOME



APERTURA



INDICE

La prima pubblicazione in cui si può identificare, in maniera inequivocabile, la malattia oggi nota come “*artrite reumatoide*” (AR) è relativamente recente, risalendo a poco più di due secoli fa. Si tratta della tesi di dottorato di Augustin-Jacob Landré-Beauvais (1772-1840), medico dell’Ospedale della Salpêtrière di Parigi, che nel 1800, con la definizione di “*gotta astenica primitiva*”, descrisse una malattia reumatica che presentava caratteristiche differenziali rispetto alla gotta: colpiva soprattutto il sesso femminile, era poliarticolare, avendo un decorso cronico ed esitando in rigidità e deformità articolari. Fino ad allora la gotta era la malattia articolare maggiormente conosciuta, e le altre erano spesso descritte in termini di analogia o differenza da quello che si poteva considerare l’archetipo di tutte le reumartropatie.

Negli anni successivi la malattia venne riconosciuta sempre più spesso e furono pubblicate anche le prime illustrazioni che documentavano le deformità caratteristiche delle mani e le lesioni anatomico-patologiche (Figura 1). Nel 1853 Jean-Martin Charcot (1825-1893) segnalò il dolore notturno, confermò l’esordio alle piccole articolazioni distali, descrisse l’alternanza di fasi acute e remissione, ed infine documentò la prima stima epidemiologica della malattia: essa colpiva il 5% dei malati ricoverati nella sezione per disabili dell’Ospedale della Salpêtrière di Parigi.

Nel 1867 ancora Charcot propose di eliminare il termine equivoco di “*gotta*” e suggerì la denominazione di “*reumatismo cronico primario*” che, insieme a quella analoga di “*poliartrite cronica evolutiva*”, sarebbe stata adottata dalla letteratura medica mitteleuropea fino agli anni seguenti la seconda guerra mondiale, quando prese definitivamente il sopravvento la cultura scientifica anglosassone. In questa, infatti, era in uso fin dal 1859 il termine “*artrite reumatoide*”, introdotto da Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907).

Dopo queste considerazioni iniziali, può essere intrigante andare a ritroso

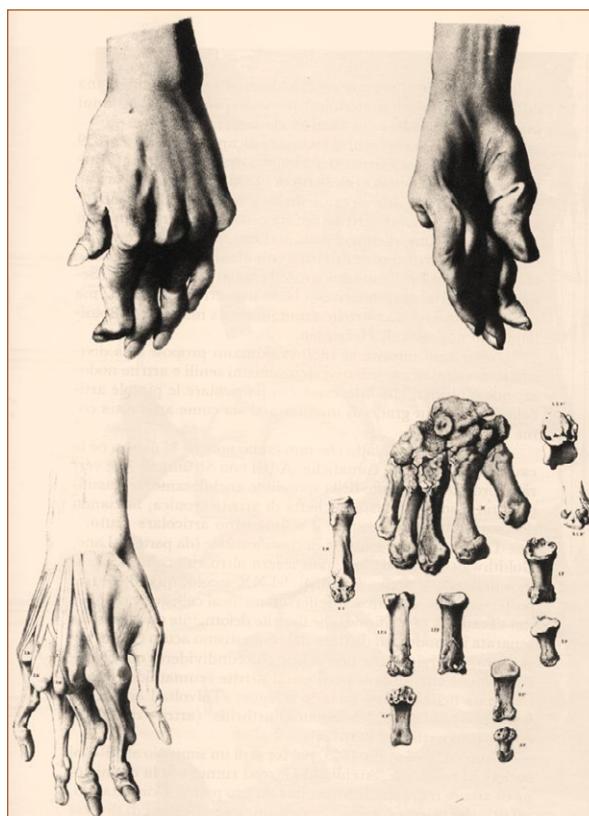


Figura 1

Tavola “*Maladies de la main*” da Anatomie Pathologique (Tome 2, 1re partie) di Jean Cruveilhier, Paris, Baillière, 1828-1842.

Indirizzo per la corrispondenza:

P. Marson
piero.marson@aopd.veneto.it

e cercare di stabilire cosa si sapesse dell'AR prima del 1800: ben poco, quasi che la malattia fosse comparsa “*de novo*” sulla ribalta della medicina. Ciò è tanto più singolare, se si considera che l'obiettività clinica dell'AR è così evidente e caratteristica da non passare di certo inosservata!

Le poche citazioni che si possono estrapolare dalla letteratura medica antica lasciano molti dubbi e perplessità, per il loro carattere assolutamente generico. Scarsi i riferimenti negli autori antichi – Ippocrate (~460-377 a.C.), Scribonio Largo (prima metà del I secolo d.C.), Sorano di Efeso (prima metà del II secolo d.C.) ed Areteo di Cappadocia (fine del II secolo d.C.) - solo qualche cenno nei testi dell'inglese William Musgrave (1655-1721), il quale scrisse un singolare trittico di opere reumatologiche [*De Arthritide Symptomata*; *De Arthritide Anomala, sive Interna*; *De Arthritide Primigenia Regulari*]. Forse la descrizione più significativa prima di Landré-Beauvais, per le caratteristiche proprie dell'affezione articolare (frequenza nella popolazione, cronicità, simmetria, prevalenza nel sesso femminile ed in tutte le età, evoluzione verso l'anchilosi, possibile associazione con manifestazioni sistemiche) è quella di un'artrite “*vaga*”, in un testo islandese del 1782, scritto dal medico Jón Pétursson (1733-1801), il quale probabilmente soffrì egli stesso di questa malattia.

Anche nella letteratura non medica, con particolare riferimento alle malattie che hanno colpito personaggi famosi, non vi sono tracce sostanziali dell'AR. L'esempio più citato è quello dell'imperatore bizantino Costantino IX Monomaco, vissuto nell'XI secolo (Figura 2): l'affezione reumatica di cui questi soffriva tuttavia interessava prevalentemente gli arti inferiori ed era associata a disturbi intestinali, trattandosi, con ogni probabilità, di un'enteroartrite piuttosto che di AR.

Le arti visive, che pure hanno consentito di retrodatare di alcuni secoli la “scoperta” di alcune malattie (ad esempio, l'arterite temporale), forniscono pochissime informazioni sull'AR. Un'attenta ricerca sulle opere di pittori fiammingo-olandesi del XV-XVIII secolo, il cui stile è caratterizzato da un forte realismo, con un'attenta cura dei dettagli, ha consentito al reumatologo belga Jan Dequeker di rintracciare pochissimi dipinti in cui si poteva sospettare che una delle persone ritratte soffrisse di AR: il reperto più convincente si riferisce alle mani della serva nel quadro “*La famiglia del pittore*” di Jacob Jordaens (1593-1678) [Madrid, Museo del Prado]. Forse il dipinto nel quale le deformità articolari rassomigliano di più, almeno a colpo d'occhio, a quelle dell'AR, è un'opera di Claes Moeyaert (1592-1655), ovvero un ritratto di Siebrandus Sixtius (pseudonimo di Severinus Visscher), un alto prelado e teologo olandese vissuto tra il 1568 e il 1631, il



HOME



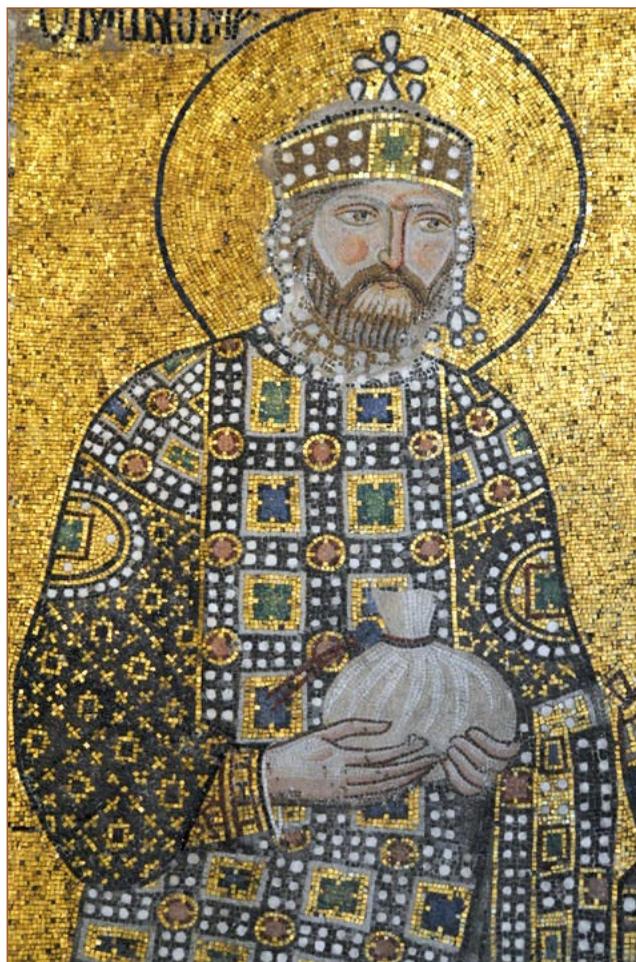
APERTURA



INDICE

Figura 2

Costantino IX
Monomaco
(c. 1000-1055),
Costantinopoli,
Basilica di Santa Sofia.



quale, secondo le note biografiche raccolte ancora da Jan Dequeker, soffrì nel corso della sua vita di “*rheumatiek*” (reumatismo) e di “*knobbeljicht*” (gota).

Gli elementi più utili per ricostruire la storia antica dell'AR sono venuti, com'era prevedibile, dalla paleopatologia, che rappresenta per certi versi l'“*evidence based medicine*” nella storia delle malattie. I criteri per identificare l'AR su reperti paleopatologici potrebbero essere numerosi, ma i due più importanti sono la presenza di erosioni (la malattia è, se non l'unico, il più frequentemente erosivo tra i reumatismi infiammatori) e la topografia dell'interessamento articolare (con l'impegno prevalente delle piccole articolazioni distali ed il risparmio dello scheletro assiale).

Fino ad una trentina di anni fa, tuttavia, anche le indagini paleopatologiche avevano dato risultati molto discutibili. I pochi altri casi di possibile AR, infatti, risalgono quasi tutti agli anni Ottanta: due scheletri medioevali inglesi, uno proveniente dall'Alaska, due scheletri svedesi ed uno danese dell'età del ferro, e quindi due scheletri preistorici sudanesi. Più avanti, alcuni autori francesi hanno documentato caratteristiche macroscopiche, microscopiche e radiologiche fortemente assimilabili a quelle dell'AR in due scheletri provenienti da cimiteri di Lisieux (IV secolo) e di Rouen (XI secolo). In nessuno dei casi precedentemente segnalati, peraltro, l'identificazione nosologica sarebbe risultata esente da critiche e nella quasi totalità dei casi, secondo alcune recenti revisioni, è stata ritenuta invece più plausibile la diagnosi di spondiloartrite. Gli stessi dubbi sono anche stati avanzati per un caso più recentemente descritto, analizzando uno scheletro del XII-XIII secolo, rinvenuto nella chiesa di Cittiglio (Varese), in cui erano evidenti le caratteristiche di poliartropatia erosiva, classificata senza particolari certezze diagnostiche come “*rheumatoid-like*”.

A questo punto tutto sembrerebbe confermare il carattere “*recente*” della malattia, a meno di non pensare che essa fosse presente anche prima del 1800, ma segregata in qualche area isolata, e comunque estranea al Vecchio Mondo (Europa-Asia-Africa), dove i segni storici di malattia resterebbero pressoché assenti. In effetti, uno dei pochi e forse più sicuri reperti paleopatologici di AR relativamente “*certa*”, com'è stato prima segnalato, apparteneva ad uno scheletro pre-colombiano, rinvenuto in Alaska.

Partendo da questa ipotesi, il reumatologo americano Bruce Rothschild ha iniziato, verso la fine degli anni Ottanta del secolo scorso, una ricerca sistematica su tutto il materiale rinvenuto nelle necropoli e conservato nei musei statunitensi, arrivando a conclusioni fino ad allora insospettate. La sua équipe, infatti, ha identificato un numero consistente e crescente di scheletri, in cui si poteva documentare la presenza di elementi compatibili con la diagnosi di AR. La datazione al radio-carbonio ha poi consentito di stabilire che i reperti più antichi risalivano a 6500 anni fa. Ma un altro risultato di grande interesse di queste ricerche è stato quello relativo alla distribuzione nello spazio e nel tempo dei reperti. I più antichi erano localizzati in un'area circoscritta: la valle del Green River nel Kentucky centro-occidentale e quella del Tennessee River, negli stati del Tennessee e dell'Alabama. Solo in epoca più tarda, praticamente dopo la colonizzazione europea, l'area di diffusione si sarebbe estesa all'Illinois e all'Ohio, e poi sempre più a Est, per raggiungere la costa atlantica nel XVIII secolo. A questo punto, nulla vieta di ipotizzare che la malattia abbia “*attraversato*” l'Atlantico, per essere “*scoperta*”, com'è stato prima detto, a Parigi nel 1800. La trasmissione della malattia dal Nuovo al Vecchio Mondo poteva anche essere legata a consuetudini comportamentali provenienti dalle Americhe (tabagismo? uso di zucchero?).

Qualche decennio fa la questione era stata rimessa in discussione da



HOME



APERTURA



INDICE

un'équipe di paleopatologi pisani, coordinati da Gino Fornaciari, che aveva ritenuto compatibili con la diagnosi di AR le alterazioni osteoarticolari riscontrate in una mummia naturale del XVI secolo, reperita durante alcuni scavi nella chiesa di San Francesco in Arezzo, quella dei mirabili affreschi di Piero della Francesca sulla Leggenda della Santa Croce. La mummia (la cosiddetta “*Dama con le trecce*”) era ben conservata e le raffinate indagini radiologiche cui è stata sottoposta avevano evidenziato lesioni (erosioni marginali ed osteoporosi epifisaria) tali da indirizzare, appunto, verso la diagnosi di AR. Bruce Rothschild, commentando questi risultati, non aveva tuttavia ritenuto sufficientemente documentata la diagnosi, affermando che erano stati sottovalutati alcuni rilievi che avrebbero orientato piuttosto verso una spondiloartrite. La dimostrazione dell'esistenza dell'AR in Europa fin dal XVI secolo sarebbe stata una scoperta clamorosa, ma l'esperienza e la ricca casistica di Rothschild, di fronte ad un caso isolato, lasciano aperta la questione.

Ma c'è da considerare un'altra possibilità, anche se solo speculativa: quella che all'inizio del XIX secolo si sia verificata non la “scoperta”, ma semplicemente la “*variazione di prevalenza*” della malattia: in altri termini, l'AR sarebbe esistita anche prima, ma sarebbe stata rara e non diagnosticata perché confusa con altre reumoartropatie. Portando alle estreme conseguenze questa ipotesi, alcuni anni fa è stato addirittura previsto che l'AR, così com'è improvvisamente apparsa, possa un giorno scomparire, non perché debellata dai progressi della medicina, ma per una variazione, quasi un capriccio, del “*genio epidemico*”. A sostegno di tale ipotesi, secondo alcuni studi epidemiologici, negli ultimi decenni l'incidenza della malattia sarebbe diminuita, così come la sua aggressività. Questi dati sono reali, ma potrebbero avere una spiegazione molto più semplice e così maggiormente plausibile. Pare, infatti, che la ridotta incidenza si sia effettivamente verificata nel sesso femminile, ma non in quello maschile, e pertanto potrebbe essere correlata a fattori ormonali, come ad esempio l'impiego diffuso dei contraccettivi orali.

■ BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol.* 2001; 28: 751-757.
2. Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another New World disease? *Semin Arthritis Rheum.* 1994; 23: 289-294.
3. Buchanan WW, Murdoch RM. Hypothesis: that rheumatoid arthritis will disappear. *J Rheumatol.* 1979; 6: 324-329.
4. Ciranni R, Garbini F, Neri E, et al. The “*Braids Lady*” of Arezzo: a case of rheumatoid arthritis in a 16th century mummy. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 745-752.
5. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 561-562.
6. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigen modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 38-46.
7. Kwiecinski J, Rothschild BM. No rheumatoid arthritis in ancient Egypt: a reappraisal. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 891-895.
8. Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine.* 2001; 68: 130-143.
9. Leca AP. *Storia illustrata della Reumatologia.* Milano, Editiemme, 1989; 173-241.
10. Marson P. La “*questione*” reumatoide: malattia antica o recente? *Reumatismo.* 1988; 40: 237-241.



HOME



APERTURA



INDICE

11. Pasero G, Marson P. *Piccola Storia delle Malattie Reumatiche*. Pisa, Edizioni Clinical and Experimental Rheumatology, 2006; 13-23.
12. Rosenstein ED, Scher JU, Bretz WA, et al. Rheumatoid arthritis and periodontitis: a possible link via "citation". *Anaerobe*. 2012; 18: 162.
13. Rothschild BM. Rheumatoid arthritis at a time of passage. *J Rheumatol*. 2001; 28: 245-250.
14. Rothschild BM, Coppa A, Petrone PP. "Like a virgin": absence of rheumatoid arthritis and treponematosi, good sanitation and only rare gout in Italy prior to the 15th century. *Reumatismo*. 2004; 56: 61-66.
15. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1974; 17: 193-205.
16. Tesi C, Giuffra V, Fornaciari G, et al. A case of erosive polyarthropathy from Medieval Northern Italy (12th-13th centuries). *Int J Paleopathol*. 2019; 25: 20-29.
17. Tsoucoulas G, Sgantzos M. Primary asthenic gout by Augustin-Jacob Landré-Beauvais in 1800: is this the first description of rheumatoid arthritis? *Mediterr J Rheumatol*. 2017; 28: 223-226.
18. Weissmann G. Is sugar the missing link in RA? *Internal Medicine News*. 2006; 39: 11.

[HOME](#)[APERTURA](#)[INDICE](#)

Gianfranco Bottazzo: un veneziano tra i padri dell'autoimmunità

Corrado Betterle

*Professore Emerito di Immunologia Clinica ed Allergologia dell'Università di Padova.
Studio Senior dell'Università di Padova*



HOME



APERTURA

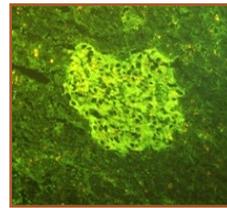


INDICE

Gianfranco Bottazzo nasce a Venezia nel Sestiere di Cannaregio il primo Agosto del 1946 e frequenta l'asilo delle Suore della Beata Imelda a Santa Marina dove ci siamo incontrati per la prima volta. Nel 1958 Franco si iscrive al Liceo Classico Marco Foscarini e prende la maturità nel 1964. Nell'Ottobre del 1964 ci iscriviamo al 1° anno della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova. Nel 1967 da studenti del III anno di Medicina entriamo come allievi Interni nell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Padova diretto dal Prof. Mario Austoni e frequentiamo il gruppo di ricerca sulle Patologie Autoimmuni. Nel 1969 mentre frequentavamo il V anno di Medicina Franco viene inviato dal Prof. Austoni presso il Middlesex Hospital di Londra diretto dai Professori Deborah Doniach ed Ivan Roitt e dove impara la tecnica di Immunofluorescenza la quale utilizzava sezioni criostatiche di tessuti umani o animali per ricercare nel siero dei pazienti i principali autoanticorpi sino ad allora conosciuti. A questo punto dobbiamo fare un breve excursus storico e tornare al 1956 anno fondamentale per la storia dell'autoimmunità perchè in quell'anno tre gruppi di ricerca indipendenti fecero delle scoperte molto importanti. Il primo a Londra (proprio quello dove si recherà Franco nel 1969) aveva dimostrato che nella tiroidite descritta da Hashimoto (1) erano presenti autoanticorpi circolanti contro la tireoglobulina (2). Il secondo in Nuova Zelanda aveva dimostrato che nei pazienti con il morbo di Graves era presente in circolo un fattore definito Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS) capace di stimolare il recettore del TSH producendo una iperfunzione tiroidea (3), successivamente identificata essere un autoanticorpo contro il recettore del TSH. Il terzo a Buffalo aveva riprodotto nei conigli mediante immunizzazione con tessuto tiroideo autologo ed adiuvante completo di Freund una tiroidite linfocitaria simile a quella umana (4). In base a queste scoperte nel 1957 vennero codificati i criteri per definire una malattia come autoimmune (5). In base a tali criteri malattie sino ad allora considerate "idiopatiche" entrarono a far parte del gruppo delle malattie autoimmuni, grazie anche alla scoperta di numerosi autoanticorpi makers di tali malattie. Nel 1958 fu dimostrato che nella tiroidite di Hashimoto erano presenti anche gli autoanticorpi contro i microsomi tiroidei (6), che nel LES erano presenti gli autoanticorpi anti-nucleari (7) e che nell'anemia perniziosa erano presenti gli autoanticorpi contro il fattore intrinseco (8). Nel 1962 fu scoperto che nella gastrite cronica erano presenti gli autoanticorpi contro le cellule parietali gastriche (9) e che nel morbo di Addison erano presenti gli anticorpi contro la cortica-

Indirizzo per la corrispondenza:
C. Betterle
corrado.betterle@unipd.it

le del surrene (10). Nel 1965 fu dimostrato che nella cirrosi biliare primaria erano presenti gli autoanticorpi contro i mitocondri (11) e che nelle epatiti erano presenti gli autoanticorpi contro la muscolatura liscia (12). Nel 1968 fu dimostrato che nella menopausa precoce erano presenti gli autoanticorpi contro le cellule steroide-produttori (13). Quindi al suo ritorno da Londra nel 1969



Franco ed Io ancora da studenti di medicina abbiamo messo a punto nel laboratorio di patologia autoimmune dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Padova le tecniche in grado di dosare tutti gli autoanticorpi sino ad allora conosciuti. Da quel momento il nostro laboratorio diventò il più importante laboratorio italiano ed uno dei maggiori al mondo (gli altri erano a Londra, Edinburgo ed in Nuova Zelanda) in grado di dosare tali autoanticorpi. Il 20 Luglio del 1971 Franco ed Io ci siamo laureati in Medicina e Chirurgia a Padova con 110 e lode discutendo una tesi condivisa su: Immunomiopia sperimentale nella cavia ed in alcune miopatie umane e condividendo il papiro di laurea. Dopo la laurea abbiamo lavorato per 3 mesi presso il Reparto di Reumatologia dell'Ospedale al Mare al Lido di Venezia (diretto dal Dr. Cazzagon, che era zio di Franco). Tra il 1971 ed il 1973 Franco ed io abbiamo frequentato come assistenti volontari la Semeiotica Medica dell'Università di Padova esplicando attività di clinica, di didattica e di ricerca. Nel 1973 come Franco stesso ricorda *“su ordine del Prof. Austoni... a cui non potevo disobbedire...” ritornai a Londra dove il primo di Novembre presi servizio presso il Middlesex Hospital come Research Fellow con un progetto di ricerca atto ad identificare e caratterizzazione gli autoantigeni degli anticorpi anti-muscolatura liscia. Il primo di gennaio 1974 mi fu conferita una borsa di studio del British Council. Questo primo periodo fu costellato da sporadici picchi di breve eccitazione, seguiti da inevitabile profonde crisi depressive circa la ricerca delle proteine della muscolatura liscia”* (14). L'occasione per uscire da questa situazione si presentò nel 1974 quando decise di preparare la tesi di specializzazione in Immunologia Clinica ed Allergologia specialità iniziata nel 1971 a Firenze (diretta dal Prof. Mario Ricci). L'idea era quella, come egli stesso ricorda, di *“rivisitare la frequenza degli anticorpi organo-specifici nei pazienti con il morbo di Addison autoimmune. Per fare questo selezionai vari tessuti su cui testare il siero di questi pazienti a cui volli aggiungere anche il pancreas. Questo tessuto mi fu fornito da Richard Lendrum un ricercatore che usava il pancreas umano fresco di gruppo 0 fornitogli dai trapiantologi di Londra per ricercare gli anticorpi contro il pancreas esocrino nelle pancreatiti croniche mediante la tecnica di immunofluorescenza che io gli avevo insegnato”* (14). Franco preparò pertanto delle sezioni criostatiche dei vari tessuti (incluso il pancreas) su vetrini per ricercare mediante la tecnica di immunofluorescenza tali autoanticorpi. Come scrive egli stesso: *“Ricordo che era una domenica giorno che preferivo per lavorare assieme al sabato. Durante il fine settimana (sacro agli Inglesi!), il laboratorio era praticamente deserto e quindi l'ambiente era molto tranquillo, situazione ideale per lavorare... Dopo aver colorato i vetrini, incominciai ad esaminare le sezioni al microscopio. La lettura fu facile per i tessuti di cui avevo esperienza, quando giunsi alle sezioni del pancreas prestai particolare attenzione perché era la prima volta che affrontavo quel tessuto. Al quarto siero mi apparve una positività che sembrava incastonata nel tessuto esocrino circostante (vedi immagine). Ebbi un momento di incertezza, ma poi mi fu chiaro: non potevano essere che le insule di Langerhans! L'arrivo a Londra di un ricercatore veneziano fu fondamentale per tale scoperta, Lui sì che aveva dimestichezza con le isole. Completai la lettura e 14 sieri diedero la stessa reazione anche se con intensità*



HOME



APERTURA



INDICE

variabile. Un senso di strana eccitazione mi pervase. Quella domenica si apriva un nuovo capitolo nella storia dell'autoimmunità. Lasciai il laboratorio alle prime luci dell'alba. Ero esausto, ma ancora una volta soddisfatto" (14). Nel novembre 1974 fu pubblicato sul Lancet il lavoro in cui 14 pazienti con il morbo di Addison erano risultati positivi per gli anticorpi anti-insula pancreatica (ICA) 10 dei quali erano affetti da Diabete Insulino-Dipendente (DM-1) (15). Da quel momento il DM-1 venne incluso tra le malattie autoimmuni organo-specifiche. Nel Novembre 1974 Franco si specializzò in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università di Firenze, discutendo col Prof Mario Ricci la tesi: Sulla scoperta degli autoanticorpi anti-Insula Pancreatica (ICA). Nel 1979 Franco si specializzò in Endocrinologia e Malattie Metaboliche all'Università di Padova discutendo col Prof. M. Austoni la tesi su: Autoimmunità e pancreas endocrino, ed Io gli ho fatto da correlatore. Negli anni successivi numerose sono state le ricerche sul DM-1 e su altre patologie autoimmuni, pubblicate su riviste internazionali molto prestigiose fatte da Franco con la collaborazione di giovani ricercatori che erano venuti a frequentare il suo laboratorio provenienti da tutto il mondo. In base a queste ricerche fu definito che il DM-1 è una malattia autoimmune cronica con una lunga fase di latenza, che poteva essere predetta dalla presenza degli ICA nel sangue dei soggetti sani (16, 17), che maggiore era il titolo degli ICA più elevato era il rischio di sviluppare il DM-1 (18, 19). Franco studiò anche il pancreas di un bambino con DM-1 deceduto all'esordio della malattia dimostrando che nelle insule in preda al fenomeno autoimmune (insulite) vi era la presenza di Linfociti T-citotossici attivati e per la prima volta fu dimostrata la aberrante espressione di molecole HLA sulle cellule beta (20). In base ai dati epidemiologici che avevano dimostrato che il picco del DM-1 colpiva soggetti giovani di età attorno ai 12 anni per predire la malattia questi autoanticorpi vennero ricercati nei bambini della scuola elementare, inoltre vennero ricercati nei loro familiari sani e nei pazienti con altre patologie autoimmuni, (21, 22). Negli anni successivi alla scoperta degli ICA furono scoperti altri 4 autoanticorpi contro l'insula pancreatica: anti-insulina (23), anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADAbs) (24), contro il secondo antigene insulare (IA₂Abs) (25) e contro il trasportatore 8 dello Zinco (ZNT8Abs) (26). Con il coordinamento di Franco e di altri ricercatori venne organizzata la standardizzazione internazionale di tali anticorpi (27, 28, 29). Si scoprì anche che maggiore era il numero degli autoanticorpi contro l'insula presenti in un soggetto maggiore era il suo rischio di sviluppare il DM-1 (30, 31). Questi autoanticorpi potevano essere presenti anche in una percentuale di pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM-2) che in base a questo reperto venivano definiti come LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) i quali a differenza dei pazienti con DM-2 che non erano positivi a questi anticorpi in breve tempo dovevano iniziare la terapia insulinica (21, 32, 33). In aggiunta alle ricerche sul DM-1 la ricerca scientifica di Franco si indirizza anche verso altri organi e scopre gli autoanticorpi contro l'ipofisi. Ma come egli stesso ricorda *"per identificare il tipo di cellule ipofisarie coinvolte dalla reazione autoimmune decisi di applicare e standardizzare la tecnica di doppia immunofluorescenza che consisteva nell'incubare contemporaneamente nella stessa sezione di tessuto il siero positivo del paziente e un siero di coniglio anti-ormoni ipofisari e poi controcolorarli con anticorpi anti-uomo marcati con fluorescina ed anti-coniglio marcati con rodamina, se la doppia esposizione fotografica di colore coincideva veniva identificata la cellula target della reazione autoimmune"* (14). Con questa tecnica Franco identificò nel 1975 gli anticorpi contro le cellule produttrici prolattina markers della ipofisite autoimmune (34) e nel 1983 gli autoanticorpi contro le cellule produttrici vasopressina della neuroipofisi markers del diabete insi-



HOME



APERTURA



INDICE

pido autoimmune (35). Nel 1976 caratterizzò e completò la ricerca iniziale sugli autoanticorpi: anti-muscolatura liscia nelle epatopatie autoimmuni (36), e scoprì gli autoanticorpi contro le cellule producenti glucagone e somatostatina dell'isola pancreatica (37). Nel 1979 scoprì gli autoanticorpi anti-cellule producenti gastrina dell'antro gastrico (38). Nel 1980 scoprì gli autoanticorpi anti-cellule secernenti secretina e GIP (39). Nel 1984 scoprì gli autoanticorpi anti-melanociti nella vitiligine (40) e nel 1991 gli anti-cuore nelle miocardiopatie idiopatiche (41). Franco studia anche la tiroide e nel 1983 dimostra che lo stimolo con Lectine può indurre la espressione di molecole HLA da parte di tireociti in cultura ricerca che pubblica su Nature che gli dedica la copertina (42). Sempre nel 1983 dimostra che nelle patologie autoimmuni tiroidee vi è un'aberrante espressione di molecole HLA da parte dei tireociti meccanismo che può innescare l'attivazione dei linfociti T citotossici autoreattivi (43). In base a questo dato ipotizza un meccanismo patogenetico per la patologia autoimmune endocrina in generale in base alla possibilità da parte di cellule endocrine di indurre una aberrante espressione di molecole HLA e fungere esse stesse da antigen-presenting cells attivando i T linfociti autoreattivi in presenza di un difetto di soppressione (44). Nel 1989 identifica un retrovirus nelle ghiandole di pazienti con Morbo di Graves ed ipotizza che questo possa essere il "fattore esogeno trigger" in grado innescare la patologia autoimmune tiroidea (45). In quegli anni vengono organizzati meeting internazionali annuali su "Immunology and Diabetes Workshops". Franco viene invitato a tenere letture magistrali in tutto il mondo. Alla sua vivace personalità egli aggiungeva anche quella di straordinario oratore ed attore. Alcune delle sue letture sono rimaste famose per le modalità con cui le ha presentate per divulgare le sue ricerche. Una di queste fu presentata durante la Lawrence Lecture nel 1985 ad Oxford e poi ripetuta a Madrid intitolata: sulla morte di una cellula beta: omicidio o suicidio? (46). Lettura presentata nello stile di un processo in un tribunale inglese dove il pubblico venne invitato a far parte della giuria popolare. Un'altra famosa fu fatta in occasione della Banting Lecture tenutasi nel 1992 a Sant'Antonio in Texas intitolata: sulla malattia del miele: un dialogo con Socrate, dove sua figlia fa la narratrice (47). Durante il suo periodo londinese Franco ha lavorato presso il Middlesex Hospital dal 1974 al 1990 dove nel 1977 venne nominato Lecturer in Clinical Immunology e nel 1980 Senior Lecturer in Clinical Immunology. Nel 1982 egli diresse per un breve periodo anche il St Bartolomew's Hospital Medical College in seguito alla morte prematura del direttore Andrew Cudworth col quale Franco aveva pubblicato studi di genetica del diabete (48-51). Nel 1991 Franco lascia il Middlesex Hospital e passa al London Hospital Medical College dove diresse il Dipartimento di Immunologia fino al 1998. Nel 1999 ritornò in Italia e per 6 anni dal 1999 al 2005 ha ricoperto la carica di Direttore Scientifico dell'Ospedale Bambin Gesù a Roma. L'elenco dei riconoscimenti attribuitigli durante la carriera è stato notevole nel 1982 riceve il Premio "Minkowski" dalla Associazione Europea del Diabete, nel 1985 il premio "Diaz Cristobal" durante il congresso mondiale sul Diabete. Nel 1985 il Premio Internazionale per la medicina "King Faisal". Nel 1988 riceve il "Lion d'Oro" da parte del Lions Club di Venezia, e nel 1992 riceve la "Banting Medal" dalla Associazione Americana del Diabete. Nel 2000 nel 25° Anniversario della scoperta degli ICA il Meeting annuale "Immunology of Diabetes Society" in onore di Franco viene tenuto a Venezia. Al di fuori del laboratorio Franco era conosciuto e amato per la sua personalità carismatica e spesso controversa, egli animava i convegni scientifici e innescava inevitabilmente dibattiti, sfidava tutti ed era piuttosto aggressivo, attaccando tutti se non era d'accordo con loro. Tuttavia era intelligente, entusiasta, brillante, originale e divertente come lo sono alcu-



HOME



APERTURA



INDICE

ni veneziani. Dopo il 2005 Franco si ritirò a vita privata soggiornando tra Roma e a Venezia in un palazzo sul Canal Grande con il suo motoscafo personale ormeggiato sotto casa col quale amava girare in città e fare la spesa al mercato di Rialto. In questo periodo Franco continuò ad avere collaborazioni scientifiche per lo studio del diabete sia col Kuwait che in Italia ed a pubblicare lavori di ricerca sul DM-1 (52, 53). Durante la sua carriera è stato autore di 350 pubblicazioni apparse sulle maggiori riviste internazionali di medicina e di diabetologia e più di 200 recensioni o capitoli su libri. Il suo lavoro originale pubblicato nel 1974 sul *Lancet* fu ripubblicato nel 2017 dalla rivista *Clinical Immunology* come un "Pillar Article" (54). Franco muore il 15 Settembre 2017 a 71 anni in questo Ospedale dove oggi lo ricordiamo per una endocardite batterica complicata da una sepsi multiorgano lasciando la moglie Lamy e la figlia Dana. Dopo la morte le più prestigiose riviste internazionali (*Lancet*, *British Medical Journal*, *Diabetologia*, *Diabetes*, *New England Journal Medicine*) hanno pubblicato necrologi in sua memoria. In particolare il *BMJ* lo ha ricordato come "Gianfranco Bottazzo. Pioneering Reasearcher into type 1 Diabetes and Legendary Lecturer" (55). Nel 1918 durante il meeting della Immunology and Diabetes Society a Londra è stata istituita la "Franco Bottazzo Memorial Lecture". Sempre nel 2018 a Venezia presso l'Ateneo Veneto ho tenuto una Lettura Magistrale dal titolo: "Ricordando Franco Bottazzo". Nel 2022 durante il meeting della Società Italiana del Diabete (SID) in memoria di Gianfranco Bottazzo è stata dedicata una sessione sull'autoimmunità del Diabete. Oggi noi siamo qui assieme ai colleghi dell'Istituto di Storia della Reumatologia e della Società Italiana di Immunologia a ricordare "Gianfranco Bottazzo: un veneziano tra i padri dell'autoimmunità".

■ BIBLIOGRAFIA

1. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Archiv für klinische Chirurgie*, Berlin, 1912; 97: 219-248.
2. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet*. 1956; 20: 820-821.
3. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med School*. 1956; 34: 11-12.
4. Rose NR, Witebsky E. Studies in organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbit following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol*. 1956; 76: 417-427.
5. Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine Jr, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc*. 1957; 164: 1439-1447.
6. Roitt I, Doniach D. Human autoimmune thyroiditis: serological studies. *Lancet*. 1958; 2: 107-133.
7. Friou GJ. Identification of the nuclear component of the interaction of lupus erythematosus globulin and nuclei. *J Immunol*. 1958; 80: 476-481.
8. Schwartz M. Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anaemia. *Lancet*. 1960; 2: 1263-1267.
9. Taylor KB, Roitt IM, Doniach D, Couchman KG, Shapland C. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: gastric antibodies. *Br Med J*. 1962; 2: 1347-1352.
10. Blizzard RM, Chandler RW, Kyle MA, Hung W. Adrenal antibodies in Addison's disease. *Lancet*. 1962; 2: 901-903.
11. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological Tests In Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Lancet*. 1965; 1: 827-831.
12. Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE. Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet*. 1965; 2: 878-879.
13. Anderson JR, Goudie RB, Gray K, Stuart-Smith DA. Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. *Clin Exp Immunol*. 1968; 3: 107-117.
14. Bottazzo GF. Diabete insulino-dipendente. La scoperta degli anticorpi anti-insula pancreatica: un esempio di superamento delle barriere pregiudiziali, dogmatiche e concorrenziali. In:



HOME



APERTURA



INDICE

- Progressi Clinici: Medicina. Riflessioni Metodologiche Mario Austoni (ed). Piccin Editore, Padova, 1998; 10 (2): 59-90.
15. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974; 2: 1279-1283.
 16. Bottazzo GF, Dean BM, Gorsuch AN, Cudworth AG, Doniach D. Complement fixing islet cells antibodies in type 1 diabetes: possible monitoring of active beta-cell damage. *Lancet*. 1980; 29: 668-672.
 17. Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet*. 1981; (8260-61): 1363-1365.
 18. Spencer KM, Tarn A, Dean BM, Lister J, Bottazzo GF. Fluctuating Islet-cell autoimmunity in unaffected relatives of patients with Insulin-dependent Diabetes. *Lancet*. 1984; 764-766.
 19. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, Bottazzo GF. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1990; 335: 147-149.
 20. Bottazzo GF, Dean BM, McNally JM, MacKay EH, Swift PG, Gamble DR. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med*. 1985; 313: 353-360.
 21. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997; 350: 1288-1293.
 22. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*. 1997; 46: 1701-1710.
 23. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983; 222 (4630): 1337-1339.
 24. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347 (6289): 151-156.
 25. Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol*. 1994; 13 (5): 505-514.
 26. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (43): 17040-17045.
 27. Gleichmann H, Bottazzo GF. Progress toward standardization of cytoplasmic islet cell-antibody assay. *Diabetes*. 1987; 36: 578-584.
 28. Boitard C, Bonifacio E, Bottazzo GF, Gleichmann H, Molenaar J. Immunology and Diabetes Workshop: report on the Third International (Stage 3) Workshop on the Standardisation of Cytoplasmic Islet Cell Antibodies. Held in New York, New York, October 1987. *Diabetologia*. 1988; 31: 451-452.
 29. Bonifacio E, Boitard C, Gleichmann H, Shattock MA, Molenaar JL, Bottazzo GF. Assessment of precision, concordance, specificity, and sensitivity of islet cell antibody measurement in 41 assays. *Diabetologia*. 1990; 33: 731-736.
 30. Bosi E, Becker F, Bonifacio E, Wagner R, Collins P, Gale EA, Bottazzo GF. Progression to type 1 diabetes in autoimmune endocrine patients with islet-cell antibodies. *Diabetes* 1991; 40: 977-984.
 31. Betterle C, Mirakian R, Doniach D, Bottazzo GF, Riley W, Maclaren NK. Antibodies to melanocytes in vitiligo. *Lancet*. 1984; 1 (8369): 159.
 32. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, Bosi E, Mackay IR, Holman RR. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005; 48: 695-702.
 33. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, Mackay IR, Holman RR. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*. 2005; 48: 703-708.
 34. Bottazzo GF, Pouplard A, Florin-Christensen A, Doniach D. Autoantibodies to



HOME



APERTURA



INDICE

- prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet*. 1975; 7925: 97-101.
35. Scherbaum WA, Bottazzo GF. Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet*. 1983; 8330: 897-901.
 36. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, Doniach D, Groeschel-Stewart U. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol*. 1976; 29: 403-410.
 37. Bottazzo GF, Lendrum R. Separate autoantibodies to human pancreatic glucagon and somatostatin cells. *Lancet*. 1976; 7991: 873-876.
 38. Vandelli C, Bottazzo GF, Doniach D, Franceschi F. Autoantibodies to gastrin-producing cells in antral (type B) chronic gastritis. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1406-1410.
 39. Mirakian R, Bottazzo GF, Doniach D. Autoantibodies to duodenal gastric-inhibitory-peptide (GIP) cells and to secretin (S) cells in patients with coeliac disease, tropical sprue and maturity-onset diabetes. *Clin Exp Immunol*. 1980; 41: 33-42.
 40. Betterle C, Spadaccino AC, Presotto F, Zanchetta R, Pedini B, Lai M, Greggio NA, Bottazzo GF. The number of markers of pancreatic autoimmunity is proportional to the risk for type 1 diabetes mellitus in Italian and English patients with organ-specific autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 958: 276-280.
 41. Caforio AL, Wagner R, Gill JS, Bonifacio E, Bosi E, Miles A, McKenna WJ, Bottazzo GF. Organ-specific cardiac antibodies: serological markers for systemic hypertension in autoimmune polyendocrinopathy. *Lancet*. 1991; 8750: 1111-1115.
 42. Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Chiovato L, Bottazzo GF. Lectin-induced expression of DR antigen on human cultured follicular thyroid cells. *Nature*. 1983; 304: 71-73.
 43. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RC, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet*. 1983; 8359: 1111-1115.
 44. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet*. 1983; 8359: 1115-1119.
 45. Ciampolillo A, Marini V, Mirakian R, Buscema M, Schulz T, Pujol-Borrell R, Bottazzo GF. Retrovirus-like sequences in Graves' disease: implications for human autoimmunity. *Lancet*. 1989; 8647: 1096-1100.
 46. Bottazzo GF. Death of a beta cell: homicide or suicide? *Diabetic Medicine* John Wiley & Sons. Vol 3. 1986; 119-130.
 47. Bottazzo GF. Banting Lecture. On the honey disease. A dialogue with Socrates. *Diabetes*. 1993; 42: 778-800.
 48. Bottazzo GF, Doniach D, Dean BM, Cudworth AG. Progrès récents sur les aspects auto-immuns du diabète [Recent progress in the autoimmune aspects of diabetes]. *J Annu Diabetol Hotel Dieu*. 1981; 101-118.
 49. Spencer KM, Gorsuch AN, Cudworth AG, Bottazzo GF. Diabetes and month of birth. *Lancet*. 1982; 8269: 449.
 50. Doniach D, Bottazzo GF, Cudworth AG. Etiology of Type I diabetes mellitus: heterogeneity and immunological events leading to clinical onset. *Annu Rev Med*. 1983; 34: 13-20.
 51. Sensi M, Pozzilli P, Gorsuch AN, Bottazzo GF, Cudworth AG. Increased killer cell activity in insulin dependent (type 1) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1981; 20: 106-109.
 52. La Marca G, Malvagia S, Toni S, Piccini B, Di Ciommo V, Bottazzo GF. Children who develop type 1 diabetes early in life show low levels of carnitine and amino acids at birth: does this finding shed light on the etiopathogenesis of the disease? *Nutr Diabetes*. 2013; 3 (10): e94.
 53. Velluzzi F, Secci G, Sepe V, Klersy C, Shattock M, Foxon R, Songini M, Mariotti S, Locatelli M, Bottazzo GF, Loviselli A; Sardinian Autoimmunity Study Group. Prediction of type 1 diabetes in Sardinian schoolchildren using islet cell autoantibodies: 10-year follow-up of the Sardinian schoolchildren type 1 diabetes prediction study. *Acta Diabetol*. 2016; 53: 73-79.
 54. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Pillars Article: Islet-cell Antibodies in Diabetes Mellitus with Autoimmune Polyendocrine Deficiencies. *Lancet*. 1974; 304: 1279-1283. *J Immunol*. 2017; 199: 3014-3018.
 55. Stafford N. Gian Franco Bottazzo: Pioneering researcher into type 1 diabetes and legendary lecturer. *BMJ* 2017; 359: 1-3.



HOME



APERTURA



INDICE

Storia delle comorbidità in Reumatologia

**Maria Manara, Luca Ingrao, Laura Giudice,
Roberto Felice Caporali**

ASST Gaetano Pini-CTO, Milano, Università degli Studi di Milano



HOME



APERTURA



INDICE

Nei pazienti affetti da malattie reumatologiche, la presenza di comorbidità può avere un significativo impatto sulla sopravvivenza, sulla qualità della vita e sulla risposta al trattamento. In soggetti con artrite reumatoide si è osservato come un numero crescente di comorbidità si associ ad una minore probabilità di raggiungere la remissione clinica (1), nonché a maggiore disabilità e intensità del dolore percepito (2).

L'attenzione alle comorbidità in Reumatologia è progressivamente cresciuta nel tempo, parallelamente a un'evoluzione nell'approccio terapeutico al paziente verso una visione sempre più olistica: ne sono testimonianza non solo le principali raccomandazioni per la gestione delle malattie reumatiche, che includono nelle versioni più recenti la valutazione delle comorbidità come criterio fondamentale per la scelta del trattamento più appropriato per ogni singolo paziente, ma anche le raccomandazioni appositamente prodotte per la gestione di specifiche comorbidità nei soggetti con malattie reumatologiche, come ad esempio quelle per le comorbidità cardiovascolari nei pazienti con artriti infiammatorie croniche (3).

Nella valutazione della storia delle comorbidità nei pazienti con artriti croniche, occorre tenere presente che molto spesso è difficile distinguere tra manifestazioni sistemiche o extra-articolari di malattia e comorbidità associate. Ad esempio, nell'artrite reumatoide è difficile stabilire se l'interstiziopatia polmonare sia da considerare una manifestazione extra-articolare piuttosto che una comorbidità, tanto quanto può essere difficoltoso inquadrare le malattie cardiovascolari, la cui stretta dipendenza dal processo infiammatorio sistemico può farle considerare come manifestazione associata alla malattia, oltre che come comorbidità.

È importante inoltre considerare l'impatto del trattamento sulle comorbidità, per la sua duplice valenza: da una parte il controllo del burden infiammatorio può impattare significativamente sulla riduzione dell'incidenza di comorbidità dipendenti dalla flogosi cronica, dall'altro i potenziali eventi avversi correlati ai farmaci possono far incrementare il rischio di comorbidità associate. Per questo la storia delle comorbidità in Reumatologia è strettamente relata alla storia del trattamento delle singole patologie e all'evoluzione dell'approccio terapeutico al paziente nel tempo.

In questo ambito, la storia dell'approccio terapeutico al paziente con artrite reumatoide è certamente esemplare. In questa patologia si è osservata negli anni un'evoluzione del trattamento, da un approccio iniziale prevalentemente volto al controllo dei sintomi tramite l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi, al tentativo di agire sul decorso della malattia trami-

Indirizzo per la corrispondenza:

M. Manara
maria.manara@gmail.com

te l'introduzione dei farmaci *disease-modifying* sintetici e biologici, fino ad un approccio *treat-to-target* e alla cosiddetta "medicina di precisione", principale obiettivo dei nostri giorni per un approccio sempre più efficace e mirato al singolo paziente. Questa evoluzione del trattamento verso un approccio sempre più tempestivo (*early treatment*), personalizzato e mirato al controllo globale di malattia, ha comportato negli anni una significativa riduzione del burden infiammatorio, che si è tradotta nella progressiva riduzione di manifestazioni extra-articolari e comorbidità fortemente dipendenti dalla flogosi sistemica. È il caso, ad esempio, della vasculite sistemica e dell'amiloidosi, la cui incidenza, un tempo non infrequente, si è progressivamente ridotta negli anni (4). L'utilizzo di farmaci efficaci non solo nel controllare i sintomi infiammatori, ma anche nel prevenire il danno anatomico, ha portato ad una diminuzione dei casi osservati di complicanze extra-articolari, come ad esempio le neuropatie compressive legate all'interessamento dell'articolazione atlo-epistrofica (5).

L'attenzione crescente ad alcune comorbidità, come quelle cardiovascolari, l'interstiziopatia polmonare, la depressione o l'osteoporosi in corso di artrite reumatoide, ha comportato invece un'iniziale incremento nell'osservazione di casi di comorbidità associate, dovuto verosimilmente ad una maggiore propensione a ricercarle; negli ultimi anni tuttavia, grazie ad un approccio sempre più olistico al paziente reumatologico, volto al controllo globale della salute del paziente e quindi anche al controllo delle patologie associate, si è osservata una relativa riduzione della mortalità legata alla presenza di comorbidità (6).

Come esempio dell'importante interrelazione tra trattamento e comorbidità, sicuramente può essere citato il caso dell'utilizzo dei corticosteroidi in artrite reumatoide. Alle prime entusiastiche segnalazioni dell'efficacia di questa terapia nei pazienti con artrite (7), sono seguite descrizioni degli effetti collaterali associati al trattamento, dal diabete all'osteoporosi fratturosa associata ai glucocorticoidi. La sempre maggiore consapevolezza dei potenziali effetti avversi del trattamento con corticosteroidi, unita all'osservazione della stretta dipendenza di questi dalla dose (giornaliera e cumulativa) dello steroide, ha comportato una progressiva evoluzione dell'approccio terapeutico al paziente con artrite reumatoide, verso un utilizzo sempre più ridotto di queste molecole sia in termini di dosaggio che di tempo. Ne sono una prova le più recenti raccomandazioni per il trattamento dell'artrite reumatoide, che suggeriscono che il trattamento con steroide sia short-term e che il dosaggio vada progressivamente ridotto fino alla sospensione il più rapidamente possibile, come consentito dal quadro clinico (8). Parallelamente, la gestione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi ha ottenuto un'attenzione sempre maggiore dalle società scientifiche e dagli enti regolatori, con una specifica indicazione al trattamento dei pazienti in terapia cronica con glucocorticoidi sia in prevenzione primaria che secondaria (9). La stessa artrite reumatoide è stata riconosciuta come fattore di rischio per fratture da fragilità, indipendentemente dal consumo di corticosteroidi, e inserita tra i criteri di rimborsabilità del trattamento per l'osteoporosi dagli enti regolatori italiani (9).

Un altro possibile esempio dell'evoluzione nell'approccio terapeutico al paziente reumatologico in relazione alle comorbidità legate al trattamento è quello relativo all'introduzione delle terapie biologiche. È la storica segnalazione di alcuni casi di TBC in seguito all'utilizzo dei primi farmaci inibitori del TNF-alfa (10), che ha portato all'introduzione di procedure di screening che oggi vengono utilizzate di routine in tutti i pazienti candidati a terapia biologica.

Al contrario, l'evoluzione del trattamento delle comorbidità può modificare la storia clinica del paziente con malattia reumatologica. Come esempio



HOME



APERTURA



INDICE

può essere citata l'interstiziopatia polmonare in corso di artrite reumatoide, le cui prime descrizioni autoptiche risalgono alla fine degli anni '40 (11). Dalla semplice descrizione del quadro clinico con l'utilizzo unicamente di terapie di supporto, si è arrivati negli ultimi anni all'identificazione di terapie antifibrotiche mirate per i pazienti con interstiziopatia polmonare associata ad artrite reumatoide (12), che ci si aspetta siano in grado di modificare la storia clinica e la sopravvivenza di questi pazienti.

In conclusione, la storia delle comorbidità in Reumatologia è strettamente correlata all'evoluzione dell'approccio terapeutico al paziente reumatologico, da un iniziale trattamento volto al controllo dei sintomi verso un approccio sempre più olistico e personalizzato, mirato alla gestione del paziente nella sua globalità e specificità, che consideri non solo le caratteristiche della malattia reumatologica ma anche le comorbidità associate. La maggiore attenzione negli anni alla gestione delle comorbidità ci si aspetta che possa avere un significativo impatto sul decorso di malattia e sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Ranganath VK, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013; 52: 1809-1817.
2. Krishnan E, et al. Impact of age and comorbidities on the criteria for remission and response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1350-1352.
3. Agca R, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 17-28.
4. Watts RA, et al. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology*. 2004; 43: 920-923.
5. Zhang T, et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis over time: results from a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 148.
6. Meek IL, et al. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15: 142.
7. Boland JW, et al. Effects of cortisone acetate in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949; 141: 301-308.
8. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82: 3-18.
9. <https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1728074/nota-79.pdf>
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 683-686.
11. Ellman P, et al. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948; 2: 816-820.
12. Matteson EL, et al. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023; 42: 2311-2319.



HOME



APERTURA



INDICE

“Erba del corridore”: Etnoreumatologia e uso delle piante nel XIX secolo in Estonia

Renata Sõukand

Dipartimento di Scienze Ambientali, Informatica e Statistica,
Università Ca' Foscari di Venezia



HOME



APERTURA



INDICE

Nella medicina popolare estone del XIX secolo il reumatismo era chiamato con diversi nomi popolari, ma soprattutto come *jooskva* (corridore). Era una malattia ben conosciuta e curata potenzialmente con 350 piante. Di quelli 48 erano chiamate letteralmente “erba del corridore” (*jo-oksvarohi*). In questo breve discorso esploriamo le caratteristiche delle piante chiamate ampiamente “erba del corridore” secondo lo studio sui nomi delle piante scritte dal primo etnobotanico estone Gustav Vilbaste (1993). Successivamente, attingendo al materiale di database della etnomedicina estone HERBA (Sõukand & Kalle 2008), esamineremo altre piante che sono state utilizzate molto per il trattamento del reumatismo. È possibile individuare delle regolarità in quel materiale? L’obiettivo finale del lavoro è identificare i fattori che rendono una pianta “erba del corridore” ed illustrare l’analisi con i fonti folclorici.

■ REUMATISMO NELLA MEDICINA POPOLARE ESTONE DEL XIX SECOLO

Nella medicina popolare estone, il reumatismo era percepito come una malattia molto complessa, interessante dal punto di vista semiotico. La malattia era stata chiamata con vari nomi: *jooksva*, *jooksik*, *jooksvahaigus*, *jooksja*, (corridore), *reuma* (reumatismo), *luusõõja* (mangiatore di ossa), *luunõrkus* (debolezza di ossa), *luuvalu*, *kondivalu* (dolore alle ossa), *kondihaigus* (malattia delle ossa).

Il reumatismo era percepito come una malattia cronica in cui le articolazioni delle ossa fanno male e il dolore non rimane sempre nello stesso punto, ma si sposta da un luogo all’altro:

Il corridore. Dolori alle articolazioni e alle ossa, soprattutto con il tempo umido – ERA II 42, 83 (2) – Kolga-Jaani - O. Ibius (1931).

Malattia del corridore. Gli antichi la chiamano malattia del corridore perché non sta ferma da nessuna parte; a volte è in una mano, a volte nell’altra, a volte in una gamba, a volte nell’altra, a volte in un braccio, a volte nell’altro, a volte qui, a volte lì, come un corridore. La malattia viene curata – finché non scompare il corridore, che non vuole uscire proprio per niente dal corpo. ERA II 146, 721 (48) – Saarde - J. P. Sõggel (1917).

Si conoscevano anche altri punti di manifestazione del corridore, come il cuore, le vene e il sangue (ispessimento del sangue).

Indirizzo per la corrispondenza:

R. Soukand
renata.soukand@unive.it

I corridori sono di tre tipi: corridori ossei, corridori scanalati e corridori sanguigni. Il corridore d'ossa è il più duro, uccide. Quello sanguigno è ancora un arto, il malato deve mangiare un cibo che gli lasci un sangue calloso. ERA II 77, 261 (29) – Hageri - R. Pöldmäe (1934).

■ EZIOLOGIA

Il reumatismo era considerato abbastanza comune e si pensava che accompagnasse sempre il maltempo o il mal di cuore.

Un numero molto elevato di persone soffre della malattia del corridore. Sono pochi quelli che non si lamentano, prima dell'arrivo del maltempo e della pioggia, di non avere male alle ossa. Quasi tutti gli anziani soffrono di dolori alle ossa prima del maltempo, prima delle piogge, delle tempeste e delle raffiche. I vecchi dicono che il corridore è opera di qualche uomo malvagio che lo ha stregato per la sua tentazione e la sua mente invidiosa, così che ora il tempo della vita deve essere trascinato dietro di lui – ERA II 146, 693/4 (18) – Saarde - J. P. Söggel (1917)

Lo stiramento (dell'ombelico) (*venitus* – causato dal lavoro molto duro), che si pensava fosse la causa della maggior parte delle malattie, era considerato un possibile colpevole anche in questo caso.

Il dolore deriva dallo stiramento e dal congelamento, alcune costole sono gonfie dall'interno, altre sono allentate, poi il dolore corre da un punto all'altro, questo è il dolore della corsa. I lavoratori più duri hanno questi dolori – ERA II 101, 414/5 (26) – Häädemeeste - M. Mäesalu (1960).

Si pensava anche che i dolori del corridore potessero essere causati dal vento o dallo stare su un terreno nudo e umido (era creduto che la malattia proviene dalla terra).

Il corridore o la corsa è una malattia del vento, ma spesso è anche considerata una malattia a sé, come lo sciocco, che corre da un luogo all'altro come uno spirito maligno nel corpo umano. Ci sono diversi tipi di corridore: il corridore dal vento – il dolore alle ossa prima del maltempo; il corridore oppressivo, che fa ammalare tutto il corpo; il corridore distruttivo, che fa diventare storta una singola parte del corpo, un braccio o una gamba; il corridore dalle ossa, ecc. – EKns 49, 48/50 (67) – Kadrina - J. Sõster (1911).

■ ERBE DEL CORRIDORE

“Erba del corridore” è il titolo generico scelto per l'opera. Nel libro di Gustav Vilbaste, tuttavia, ci sono infinite variazioni sul nome: *jooksjarohi, jooksik, joosvarohi, luujoosva* ecc. Secondo i principi della etnomedicina estone possono individuare cinque aspetti (tratte) importanti da tenere presenti nell'analisi delle piante:

- 1) il habitat della pianta – umido, fresco, ombreggiato;
- 2) le caratteristiche (segni) della pianta – rampicante, prostrata, ha una forma che ricorda un osso, o ha un endocarpio che si lignifica (nòcciolo);
- 3) il sapore della pianta: amaro, amarognolo, pungente;



HOME



APERTURA



INDICE

- 4) se queste piante sono utilizzate per trattare altri disturbi (stenosi, “sotterranei”, malattie trasmesse dal vento);
 5) quali altri nomi vengono dati a queste piante?

Vilbaste (1993) cita un totale di 48 specie delle erbe del reumatismo. La maggior parte dei rappresentanti sono uniche specie del suo genere, comunque ci sono 5 specie del genere *Ranunculus*, 3 specie del genere *Potentilla*, 2 specie del genere *Solanum* e *Veronica*.

Tuttavia, non sembra fattibile analizzare tutte le piante nel contesto di questo lavoro, perché:

- alcune specie sono state citate come “di routine” solo sulla base di libri (8 specie);
- un'altra parte delle specie è menzionata solo in una (21 specie) o due (4 specie) parrocchie;
- una terza parte delle specie è menzionata in una o due parrocchie o in uno o più libri (7 specie).

Concentriamoci quindi su 8 specie di 6 generi chiamati erba del corridore più nominati [tra parentesi gli altri nomi nel HERBA]:

Ranunculus acris – [kirbuhein, kärnahein, narilill, narirohi, tuleõis, tulihein, villirohi, võilill, tulikas],

Ranunculus flammula – [-],

Solanum dulcamara – [küüsik, maaaluste rohi, maavits, põldmari, kuivavits, maa vitsad, maavits, majakad, majakavits],

Veronica officinalis – [hambarohi, hundihambarohi, maaaluste rohi, malisehein],

Veronica chamaedrys – [krossirohi, kuuskhein, maalisehein, maaliserohi, mailane, mailas, silmarohi],

Potentilla anserina – [elitingarohi, maavits, redelhein, roosirohi, tulieinad, sõnajalad, võilill, õuetõberohi, seaohjad, taevaredel],

Linnea borealis – [venitamiserohud],

Maianthemum bifolium – [luuderohi, sassaparilla, piibeleht, viinalill].

Tutte le specie sono comuni in Estonia, solo *Ranunculus flammula* cresce in luoghi umidi, mentre *Maianthemum bifolium* e *Linnea borealis* preferiscono luoghi ombreggiati. Le caratteristiche delle piante (i segni attribuiti alle piante medicinali come amarezza e odore forte) possono favorire l'uso delle *Maianthemum bifolium*, *Potentilla anserina* e *Solanum dulcamara* (Figura 1). L'unica pianta che non era usata per trattare altre malattie era *Ranunculus*



HOME



APERTURA



INDICE

Figura 1

“Le piante del reumatismo” con le caratteristiche attribuite alle piante medicinali (*Maianthemum bifolium*, *Solanum dulcamara* e *Potentilla anserina*).



flammula. Nessuna delle piante elencate ha un significato religioso, culturale o domestico. Nella medicina moderna, sono note le proprietà antireumatiche del *Solanum dulcamara* e *Potentilla anserina* è usato come tonico e astringente; le altre sono state poco studiate o non sono usate a causa della loro tossicità (*Ranunculus*).

L'unico tratto studiato che queste piante hanno in comune è la loro relativa insignificanza nella religione e cultura. Gli altri tratti variano, ma una pianta ne possiede almeno due (*Linnea borealis*), e gli altri almeno tre su cinque, per essere un potenziale “corridore”. Infatti, quanto più bassa è la frequenza di occorrenza del nome “corridore” in una data pianta, tanto minore è il numero di tratti richiesti e più debole la loro correlazione. Nei casi in cui la pianta viene utilizzata per il trattamento di altre malattie, è più probabile che venga utilizzata per malattie simili o relati al reumatismo (*Maianthemum bifolium*, *Solanum dulcamara*, *Veronica*).



HOME



APERTURA



INDICE

■ ALTRE PIANTE USATE PER RIMEDIARE IL REUMATISMO

L'analisi delle piante che non portano il nome “erba di reumatismo” si basa sui nomi vernacolari riportati in folclore e entrati in HERBA. Di solito dietro un singolo nome vernacolare si nascondono diverse piante, quindi se il reumatismo viene trattato con le piante che hanno 122 nomi vernacolari, si può ipotizzare che per la cura del reumatismo siano state potenzialmente utilizzate fino a 350 specie vegetali diverse. Maggior parte dei nomi vernacolari sono nominati solo una volta (60 nomi), 2-3 volte ((26 nomi) o 4-5 volte (8 nomi). 18 nomi vernacolari sono nominati sei o più volte, tra quelli anche “corridore”, nominato 20 volte.

In totale, il reumatismo è stato menzionato 350 volte in HERBA, ovvero il 6,3% delle 5500 notifiche. Diciotto nomi vernacolari più frequentemente citate sono elencate di seguito, con la loro frequenza di occorrenza in HERBA tra parentesi e i potenziali specie vegetali indetificabili (secondo Vilbaste 1993):

- hiirekõrv** [8] *Capsella bursa-pastoris*, *Erophila verna*,
Myosotis scorpioides
- kadakas** [10] *Juniperus communis*
- kalmus** [6] *Acorus calamus*, *Iris pseudacorus*
- kask** [11] *Betula*
- kastan** [9] *Aesculus hippocastanum*
- kibuvits** [6] *Rosa*
- maarjasõnajalg** [6] *Athyrium filix-femina*, *Gymnocarpium dryopteris*,
Botrychium lunaria, *Dryopteris filix-mas*, *Dryopteris*
- maavits** [8] *Potentilla anserina*, *Bryonia alba*, *Solanum dulcamara*,
Ranunculus repens, *Myosurus minimus*
- mänd** [19] *Pinus sylvestris*
- nõges** [24] *Urtica dioica*, *Urtica urens*
- raudnõges** [8] *Urtica urens*
- pohl** [6] *Vaccinium vitis-idaea*
- saar** [15] *Fraxinus exelsior*
- sassaparilla** [10] *Chamaedaphne calyculata*, *Arctostaphylos uva-ursi*,
Andromeda polifolia, *Maianthemum*
- sookail** [6] *Ledum palustre*
- sõnajalg** [12] *Dryopteris*
- ülane** [7] *Anemone*

Nelle paludi e nei luoghi umidi o ombreggiati crescono *Acorus calamus*, *Iris pseudacorus*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Vaccinium vitis-idaea*, *Urtica*, *Ledum palustre* e *Dryopteris*. *Juniperus communis* ha una particolare importanza religiosa, così come *Dryopteris*. Tutti gli alberi hanno un valore alto culturale e *Vaccinium vitis-idaea* è un frutto importante per cibo ed etnomedicina. È importante notare che tutti i nomi vernacolari elencati ricorrono in misura maggiore o minore nel trattamento di malattie completamente diverse. In una certa misura possono essere classificati come rimedi erboristici universali; a questo proposito possiamo citare il termine *bricolage* proposto da Levi-Strauss (2001: 38) - un numero limitato di piante utilizzate in base alle necessità e alla disponibilità. Tra i segni "correnti", 1-2 sono presenti in essi (per lo più per il trattamento di una malattia simile).

■ NOME DELLA PIANTA COME UN SEGNO

"Nessuna montagna, nessuna roccia è così grande da poter nascondere ciò che è in essa, in modo che sia conosciuto dall'uomo; questo è possibile attraverso il segno appropriato" (Jacobi 1942: 128, riferendo a Paracelso). Il nome è anche un segno o, meglio, una marcatura. E, come diceva Hobbes (1994: 20 (v 14)) "Soggetto a nomi è tutto ciò che può entrare o essere considerato in un conto ed essere aggiunto ad un altro per fare una somma o sottratto ad un altro per lasciare un resto." La denominazione è necessaria soprattutto per evitare di perdersi nel labirinto delle cose e per trovare facilmente ciò che si sta cercando. Umberto Eco (1999: 145-146) parla di "categorizzazione" come di un modo per semplificare il mondo. Tuttavia, per categorizzare correttamente il bagaglio informativo dei diversi denominatori deve essere comparabile, perché "la certezza che tutti condividano il tipo cognitivo associato allo stesso nome emerge solo se l'attribuzione ha successo" (ibid.: 133). Da qui la molteplicità di specie chiamate "erba del corridore", perché persone diverse associano all'etichetta con caratteristiche vegetali diverse, ma la categorizzazione principale si basa sulla percepita capacità della pianta di curare il reumatismo. Ma la questione può essere vista anche sotto un'altra luce: "Gli stimoli della natura", come sottolinea saggiamente Colin Cherry, "non sono immagini della realtà, ma prove sulla base delle quali costruiamo modelli personali" (Jakobson 1971: 573, op. cit., p. 62. Cfr. W. Meyer-Eppler 1959: 250). In altre parole, si interpretano le informazioni ricevute in base alle proprie aspettative: ipotizzando che una pianta possa curare il reumatismo, si trova che la pianta abbia un segno corrispondente (van den Broek 1987: 115).

■ EPILOGO

Sulla base dell'analisi sopra riportata, possiamo vedere che quando il nome "erba di reumatismo" è ampiamente utilizzato per una pianta specifica, trasmette un messaggio specifico a più livelli:

- 1) la pianta è stata utilizzata per il trattamento del reumatismo;
- 2) la pianta possiede almeno 2 degli attributi necessari per il trattamento del reumatismo;
- 3) non è un'erba universale ma è utilizzata principalmente per altre malattie simili o correlate;
- 4) la pianta non ha grande importanza nella società;
- 5) è probabile che la pianta abbia nomi vernacolari più vari e trasparenti.



HOME



APERTURA



INDICE

Il nome posiziona l’uso della pianta e indica il grado di importanza nella cultura. Brent Berlin sostiene che più importante è la pianta, più semplice è la parola usata come nome. Confrontando i nomi delle piante di tribù di diversi gruppi linguistici, ha scoperto che l’80% delle piante coltivate ha nomi linguisticamente non analizzabili (Berlin 1992: 256). L’opacità del nome della “erba del corridore” e lo scarso coinvolgimento delle piante che portano questo nome nella vita quotidiana confermano l’affermazione di Berlin. Sebbene questo fatto da solo non fornisca una giustificazione sufficiente per la designazione delle piante oggetto di studio come “erba del corridore”, è un fattore importante nell’emergere del specifico segno.

■ LE FONTI UTILIZZATE

Publicazioni:

- Berlin B. (1992) *Ethnobiological classification*. Princeton, New Yersey: Princeton University Press.
- van den Broek, Gerard J. (1987) Signs and signatures: Reading God’s Herbal. *Semiotica* 63-1/2, 109-128.
- Umberto E. (1999) [1997] *Kant and the Platypus. Essays on Language and Cognition*. Vintage: London.
- Hobbes T. (1994) [1668] *Leviathan*. Ed. Edwin Curley. Cambridge: Hackett Publishing Company.
- Jacobi J. (1942) *Theophrastus Paracelsus*. Zürich, Leipzig: Rascher. /Citato basando sul van den Broek 1987.
- Jakobson R. (1971) *Selected Writings II. Word and Language*. Paris: Mouton.
- Meyer-Eppler Cf.W. (1959) *Grundlagen und Anwendungen der Informationstheorie*. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag. /Citato basando sul Jakobson 1971./
- Sõukand R, Kalle R. (2008). HERBA: Historistlik Eesti Rahvameditsiini Botaaniline Andmebaas [HERBA, the Estonian folk medicine database of plant use]. Eesti Kirjandusmuuseum, Tartu.
- Vilbaste, Gustav, 1993. *Eesti taimenimetused*. Eesti TA Emakeele Seltsi Toimetised 20 (67).

Manoscritti

- ERA** – Eesti Rahvaluule Arhiivi rahvaluulekogu (Collezione folcloristica dell’Archivio del folclore estone), 265 098 pp, principalmente. 1927-1944.
- EKnS** – Eesti Kirjanduse Seltsi rahvaluulekogu (Collezione folcloristica della Società letteraria estone). 2 962 pp, 1872-1924.



HOME



APERTURA



INDICE

Colchicina e acido acetilsalicilico

Roberto Gerli

*S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi, Perugia*



HOME



APERTURA



INDICE

■ INTRODUZIONE

La colchicina e l'acido acetilsalicilico, comunemente chiamato aspirina, sono farmaci antinfiammatori che, per quanto caratterizzati da meccanismi d'azione diversi e per una certa parte non ancora chiariti, condividono una lunghissima ed affascinante storia nell'ambito medico del tutto uguale nelle sue origini, simile per le applicazioni nel trattamento delle infiammazioni articolari e sorprendentemente analoga per quanto riguarda le più recenti indicazioni terapeutiche, che ne fanno farmaci certamente utili per il trattamento delle artriti, ma anche per la cura e la prevenzione delle cardiopatie ischemiche (1, 2).

■ COLCHICINA

Quando si parla di colchicina come farmaco si pensa immediatamente al suo uso nel trattamento della gotta ed al suo più rilevante effetto avverso, la diarrea.

Tuttavia, la colchicina è molto più che una terapia per la gotta, ma è un farmaco con secoli di storia che ha attraversato il globo dall'Asia, all'Europa ed all'America, sin dalla sua prima descrizione come un veleno sino ad arrivare ai giorni nostri con l'identificazione di un suo ruolo per la prevenzione delle malattie cardiovascolari ischemiche (3).

La colchicina è un composto alcaloide che si trova in diverse piante, in particolare nel colchico autunnale. Quest'ultimo è una delle 700 piante medicinali descritte nel testo medico più antico a nostra conoscenza, il papiro di Ebers, che risale all'epoca dell'antico Egitto intorno al 1550 a.C. (4) e nel quale si descrivevano gli effetti positivi di derivati del colchico su gonfiore e dolore articolare. Tuttavia, già in epoche antiche furono descritti gli effetti catartici e velenosi di estratti da piante contenenti colchico. In tale contesto, Teofrasto (371-287 a.C.), discepolo di Aristotele considerato un padre della botanica, e Nicandro (150 a.C.) descrivono come un veleno mortale a lenta azione il colchico, nome che deriva dalla Colchide, regione confinante con il Mar Nero dove il colchico autunnale cresce in abbondanza (5). Anche Dioscoride Pedanio, medico e botanico greco vissuto ai tempi di Nerone, descrive. Gli effetti tossici del colchico tra il 78 e l'80 d.C. nel suo capolavoro "De materia medica", che rimarrà un inimitabile saggio e testo di riferimento per i successivi quindici secoli (4, 6). Tuttavia, Galeno (Pergamo 129 d.C.), indiscutibilmente il più influente tra i medici greci vissuto a Roma dall'età di 33 anni

Indirizzo per la corrispondenza:

R. Gerli
roberto.gerli@unipg.it

sino alla morte (201 d.C. circa) ed il cui pensiero ha dominato la medicina occidentale per tredici secoli sino al Rinascimento, descrive l'impiego della colchicina nel trattamento della gotta. Ciò favorì l'uso sistematico delle piante contenenti colchico nella terapia della gotta nei secoli successivi. Il medico bizantino Alessandro di Tralles (525-605 d.C. circa), noto per il suo trattato di patologia e terapia che per lungo tempo dopo la sua morte restò un manuale di base in epoca medievale, descriveva il potente effetto positivo della colchicina nella gotta acuta legata, a suo avviso, alla eliminazione di materiali tossici attraverso le frequenti evacuazioni. L'opera, scritta in greco e latino sarà più tardi esportata e adottata anche nel mondo arabo ed in India (7).

La stretta finestra terapeutica tra effetti positivi e tossici della colchicina ha rappresentato sin dai tempi di Ippocrate (460-370 a.C. circa) una grande sfida per i medici, a tal punto che colui che fu definito il “padre della medicina inglese”, Thomas Sydenham (1624-1689), lui stesso affetto da gotta e litiasi renale uratica, affermò confidenzialmente che, secondo la sua esperienza, la maggioranza di coloro che si era creduto morti per gotta erano in realtà deceduti più per gli effetti tossici dei farmaci somministrati che per la malattia stessa (8).

Tale terapia trovò applicazione nella medicina occidentale grazie al barone Anton von Störck, medico personale di Maria Teresa, Imperatrice d'Austria, ed a Nicolas Husson, ufficiale medico del re di Francia Luigi XVI (9), alla corte del quale l'allora ambasciatore in Francia Benjamin Franklin (1706-1790), noto gottoso, provò personalmente il benefico effetto della cosiddetta “Eau medicinale”, contenente un estratto della radice di colchico autunnale, e la esportò anche in America.

Nel XIX secolo si è poi assistito nel 1820 all'isolamento del composto alcaloide della colchicina attribuibile al farmacista francese Pierre-Joseph Pelletier (10), si sono gettate le basi moderne per l'uso terapeutico e profilattico del farmaco nella gotta grazie al trattato di Sir Alfred Garrod pubblicato nel 1859 (11) ed è stato scoperto il suo effetto antimittotico da Biagio Pernice, patologo siciliano, nel 1899 (7).

Attualmente, l'impiego della colchicina si è affermato e diffuso per una serie di affezioni. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha dato indicazione per l'impiego della colchicina non solo nella terapia e nella prevenzione degli attacchi acuti gottosi, ma anche nella prevenzione degli attacchi acuti di febbre mediterranea familiare (FMF) e dell'amiloidosi secondaria a FMF e nel trattamento della pericardite acuta e della pericardite ricorrente. Come farmaco off-label, esso viene inoltre impiegato nel trattamento delle vasculiti cutanee e nella malattia di Behçet, oltre ad una serie di altre affezioni cardiovascolari. In tale contesto, nel giugno 2023 la Food and Drug Administration ha approvato la colchicina per la riduzione del rischio di infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare in pazienti adulti con malattia aterosclerotica, ponendo ulteriormente alla ribalta del mondo medico questo antichissimo farmaco.

■ ACIDO ACETILSALICILICO

L'uso dell'acido acetilsalicilico, o aspirina, trova le stesse antichissime origini della colchicina, in quanto il salice, da cui deriva il salicilato, è anch'esso incluso nelle 700 piante medicinali descritte nel citato papiro di Ebers (4). In esso, infatti, viene descritto l'impiego di estratti da questo albero ubiquitario, che cresceva in diversi parti del mondo antico, come rimedio aspecifico del



HOME



APERTURA



INDICE

dolore (12). Tale trattamento analgesico, già raccomandato nella Grecia antica da Ippocrate, fu poi adottato anche in epoca romana, come ricorda nella sua “Storia naturale” Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) (13), con la descrizione non solo del suo effetto analgesico, ma anche di quello antipiretico da parte di Dioscoride (14), ed antiinfiammatorio, come affermato da Aulo Cornelio Celso, ben noto storicamente per la prima descrizione delle manifestazioni dell’infiammazione, e successivamente da Galeno. Attraverso i contatti commerciali e militari, i derivati del salice diventarono nei secoli successivi di uso comune nella maggior parte del mondo civilizzato di allora (12-14).

Tuttavia, bisogna arrivare al 1758 quando il reverendo Edward Stone (1702-1768) iniziò a studiare in modo più scientifico le proprietà analgesiche ed antipiretiche della corteccia di salice, sperimentandone l’effetto in soggetti affetti da malaria. Lo studio che presentò alla Royal Society of London nel 1763 rappresenta il vero primo trial eseguito con rigore scientifico su tali effetti (15).

Nel 1828, il farmacologo tedesco Joseph Buchner identificò il componente attivo della corteccia di salice che chiamò “salicina”. Dieci anni dopo, uno dei più importanti chimici italiani, Raffaele Piria, estrasse l’acido salicilico dalla salicina (16). Si deve poi al chimico francese Charles Gerhardt la prima dimostrazione nel 1852 della reazione del sodio salicilato con l’acido cloridrico che portò di fatto alla creazione dell’acido acetilsalicilico (17). La instabilità e la bassa purezza del composto, peraltro, suscitarono all’epoca scarso interesse. Negli anni successivi, tuttavia, si impostarono studi per verificare gli effetti della salicina nell’ambito di malattie artritiche e Thomas MacLagan nel 1876 pubblicò il primo trial con tale composto per il trattamento del reumatismo articolare acuto (18). Purtroppo, la scarsa tollerabilità dei composti creati sino ad allora non ne consentì un’ampia diffusione.

La svolta decisiva si ebbe con la fondazione a Monaco della Bayer nel 1863, fabbrica indirizzata inizialmente alla produzione di stampi, ma che oltre 20 anni dopo decise di aprire una divisione dedicata alla produzione di farmaci, con una branca farmaceutica diretta da Arthur Eichengrün ed un’altra farmacologica diretta da Heinrich Dreser (19). Heichengrün ebbe l’idea di provare a sintetizzare un derivato dei salicilati non gravato dai principali effetti avversi notati sino ad allora con l’uso di alte dosi di sodio salicilato, come gastralgie e tinniti, ed affidò il compito a Felix Hoffmann, un giovane laureato in chimica farmaceutica. Egli fu in grado nel 1897 di acetilare il gruppo fenolico dell’acido salicilico con anidride acetica, ottenendo l’acido acetilsalicilico nella sua forma più pura con un metodo semplice, riproducibile e più economico (14). Nonostante Dreser fosse piuttosto scettico inizialmente sul nuovo farmaco per un potenziale rischio cardiotossico, come capo dell’area farmacologica fece avviare sperimentazioni che esitarono nella prima pubblicazione nel 1899 sulla farmacologia del nuovo composto chiamato “aspirina” (dalla fusione di acetil e Spirea ulmaria, l’albero dal quale l’acido salicilico veniva estratto). Dreser, peraltro, non menzionò i nomi di Eichengrün ed Hoffmann, traendo da solo quindi tutti i benefici economici che derivarono dall’acquisizione del brevetto ottenuto dalla Bayer.

Sulla reale paternità dell’invenzione dell’aspirina ci sono state diverse controversie. Si è detto che la sintesi fu ottenuta da Hoffmann il quale, si racconta, sperimentò il nuovo composto per cercare di controllare i sintomi da artrite cronica da cui era affetto il padre. Nel 1949, Eichengrün rivendicò il suo ruolo come capo del laboratorio in cui Hoffmann lavorava, ruolo che sarebbe stato peraltro oscurato nel periodo nazista per le sue origini ebraiche (20). Per quan-



HOME



APERTURA



INDICE

to oggi Hoffmann sia considerato l'inventore dell'aspirina, il ruolo dei suoi supervisori, Eichengrün e Dreser, dovrebbe essere comunque riconosciuto.

Dopo la sua commercializzazione, l'uso dell'aspirina si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, divenendo il farmaco "painkiller" più prescritto in assoluto. Ciò nonostante, il suo preciso meccanismo d'azione resta tuttora non del tutto chiarito, come rimarcato in un articolo pubblicato nel 1970 sul New York Times intitolato: "The wonder drug that nobody understand".

Nel 1971, John Vane propose l'inibizione dose-dipendente della biosintesi delle prostaglandine come un possibile meccanismo in grado di spiegare l'effetto antinfiammatorio dell'aspirina e degli altri antiinfiammatori non steroidei (21), studio per il quale ottenne il premio Nobel nel 1982. In realtà altri studi si sono susseguiti negli anni, anche molto più recenti, che hanno descritto meccanismi aggiuntivi o alternativi (22, 23).

Nel 1975, il biochimico svedese Bengt Samuelsson descrisse la capacità inibitoria sull'aggregazione piastrinica (24), dato completato l'anno dopo dalla scoperta del legame irreversibile dell'aspirina alla ciclossigenasi (25), aprendo il campo alla ricerca ed alla successiva applicazione nelle patologie cardiovascolari, con l'approvazione dell'uso di basse dosi di aspirina per le sindromi coronariche acute e la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e l'ictus cerebrale (14).

Altre ipotesi affascinanti stanno aprendo nuovi scenari per l'impiego dell'aspirina. A tal proposito, l'osservazione di un possibile ruolo dei processi infiammatori nell'attivazione della ciclossigenasi e della conseguente induzione di carcinogenesi, hanno stimolato una serie di studi, tuttora in corso, per verificare se il trattamento a lungo termine con l'aspirina possa essere efficace anche nella prevenzione della genesi tumorale (26-27).

■ BIBLIOGRAFIA

1. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016; 102: 995-1002.
2. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017; 177: 674-683.
3. Ursin F, Steger F. From poison to drug: new recipes discovered containing colchicine as a remedy for podagra in Rome and Byzantium, *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37: 540-545.
4. Eigsti OJ, Dustin P Jr. Colchicine in agriculture, medicine, biology, and chemistry. Ames, Iowa: State College Press. 1955.
5. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout: with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954; 13: 190-200.
6. Sneader W, editor. Drug discovery: a history. Hoboken, NJ. Wiley. 2005.
7. Nerkelar N, Beale A, Harper RW. Colchicine – a short history of an ancient drug. *Med J Aust*. 2014; 201: 687-688.
8. Nuli G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: 1-5.
9. Vrachatis DA, Papathanasiou KA, Giotaki SG, Iliodromitis KE, Papaioannou TG, Stefanini GG et al. Repurposing clochins journey in view of drug-to-drug interactions. A review. *Toxic Rep*. 2021; 8: 1389-1393.
10. Pelletier PJ, Caventou J. Examen chimique des plusieurs végétaux de la famille des colchicées et du princepe actif qu'ils renferment. *Ann de Chim et de Phy*. 1820; 14: 69-83.
11. Garrod AB. Researches on gout. Part I. The urine in the different forms of gout. Part II. The influence of colchicum upon the urine. *Med Chir Trans*. 1858; 41: 325-360.
12. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin – A historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011; 123: 768-778.
13. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017; 177: 674-683.
14. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history



HOME



APERTURA



INDICE

- from its roots - A concise summary. *Vasc Pharmacol.* 2019; 113: 1-8.
15. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Phil Trans.* 1763; 53: 195-200.
 16. Piria R. Sur la composition de la salicine et quelques-unes de ses réactions. *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences, Paris.* 1838; 6: 338.
 17. Gerhardt C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren, *Liebigs Ann.* 1853; 87: 149.
 18. MacLagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet.* 1876; 4: 342-83.
 19. Jeffreys D. *Aspirin: the remarkable story of a wonder drug*, 1st ed., Bloomsbury, New York. 2004.
 20. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. *Die Pharmazie.* 1949; 4: 582-584.
 21. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231: 232.
 22. Gerli R, Paolucci C, Gresele P, Bistoni O, Fiorucci S, Muscat C, et al. Salicylates inhibit adhesion and transmigration of T lymphocytes by preventing integrin activation induced by contact with endothelial cells. *Blood.* 1998; 92: 2389-2398.
 23. Gerli R, Gresele P, Bistoni O, Paolucci C, Lanfrancione L, Fiorucci S, et al. Salicylates inhibit T cell adhesion on endothelium under nonstatic conditions: induction of L-selectin shedding by a tyrosine kinase-dependent mechanism. *J Immunol.* 2001; 166: 832-840.
 24. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1975; 72: 2994-2998.
 25. Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem.* 1976; 251: 5575-5579.
 26. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 967-976.
 27. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 518-527.

[HOME](#)[APERTURA](#)[INDICE](#)

L'antidoto dei due mondi: l'Orvietano

Lamberto Bernardini

© L'Orvietan, Orvieto



HOME



APERTURA



INDICE

Il 9 giugno 1603 un empirico sperimentatore di *materia medica*, Mastro Girolamo Ferrante di Orvieto, venne autorizzato dalle autorità locali a vendere un antidoto di sua fabbricazione: L'Orvietano, a base di oltre 26 ingredienti, la maggior parte dei quali vegetali.

L'antidoto ha avuto una lunga vita fino a metà del diciannovesimo secolo. Veniva usato per contrastare i frequenti avvelenamenti alimentari subiti accidentalmente per la scarsa igiene domestica, per la cattiva pratica di conservazione del cibo e per il nutrirsi frequentemente con erbe selvatiche, scambiate molto spesso con quelle tossiche, e con funghi e frutti selvatici, cosa molto frequente per la maggior parte della popolazione povera. Per la poca popolazione agiata, e al potere, L'Orvietano diventerà da subito il rimedio per gli avvelenamenti dolosi, molto frequenti in quel periodo, in sostituzione spesso dell'altro antidoto più antico e famoso ma molto più costoso e di difficile reperimento, la Theriaca.

Come riportato nel primo bugiardino stampato in latino a Padova nel 1624 ad opera del frate Giovanbattista Pasino, L'Orvietano viene somministrato in pesi diversi.

“Se qualcuno fosse invitato a qualche convivio e avesse sospetto di essere avvelenato in quel modo deve prendere di questo elettuario una quantità grande come una nocciola mescolata con un po' di vino in guisa di pozione: premonisce il cuore in modo che non ammetta veleni di nessun genere, dopo l'avvelenamento tutti i giorni dose come un fagiolo corroborerà il corpo ed aiuterà meravigliosamente la digestione”.

L'antidoto ebbe da subito un successo straordinario. All'inizio veniva commercializzato da Mastro Girolamo in modo tradizionale distribuendolo alla maniera dei “Ceretani”, nei mercati dei piccoli borghi e città vicine ad Orvieto, sempre autorizzato dal protomedico e dalle autorità cittadine. Dopo qualche anno Mastro Girolamo per differenziarsi dagli altri “Ceretani” itineranti decise di aprire una casa bottega a Roma, in Piazza Navona, luogo principe del mercato popolare dello Stato della Chiesa, così da avere molta più visibilità ed essere soprattutto più vicino alla corte papale.

Quest'ultima da tempo affezionata acquirente dell'antidoto. Dalla frequentazione con la corte papale di Urbano VIII otterrà nel 1618 un editto della Camera Apostolica contro i contraffattori de L'Orvietano, a riprova della grande



Indirizzo per la corrispondenza:
L. Bernardini
lambertobernardini@gmail.com

fama del suo antidoto e delle ormai numerose imitazioni che venivano spacciate in tutti i mercati pontifici. Questo fenomeno delle imitazioni de L'Orvietano si protrarrà per decenni costringendo la camera apostolica a stampare altri cinque editti, della medesima forma, con cadenza ventennale per altre cinque volte fino al 1745.



Situazioni simili si ripetono a Venezia con l'autorizzazione alla vendita licenziata dalla commissione medica nel 1623 a Gregorio, figlio di Ferrante, a Firenze dove la Famiglia dei Medici sin dal 1609 autorizzava numerosi venditori di Orvietano in tutto il Granducato. Stessa cosa faranno i Borboni a Napoli, a partire dal 1607. Qualche anno più tardi, nel 1647, L'Orvietano sarà oltre Manica e anche il Re Inglese Carlo I ne autorizzerà a Londra la vendita dopo una dimostrazione a corte ad opera addirittura di un dottore tedesco che già lo distribuiva in Germania. Ma la consacrazione massima arriverà sempre nello stesso anno nella Francia del

Re Sole Luigi XIV con la pubblicazione dell'Estratto del Privilegio Reale che concede a Cristoforo Contugi, terzo marito della vedova Ferrante, di essere l'unico dispensatore de L'Orvietan in tutta la Francia. Con la protezione del Re e del Cardinale Mazzarino l'antidoto ed il suo venditore non avranno più ostacoli.

L'Orvietano ed il suo inventore sono diventati ormai un fenomeno di costume che coinvolge tutte le classi sociali ed anche i letterati, tanto da ricevere in dedica nel 1618 una poesia in ottava rima dal titolo "Girolamo orvietano che aveva il rimedio ottimo contro il veleno". Poesia scritta dal poeta toscano Francesco Bracciolini trasferitosi a Roma per scrivere il poema su l'elezione a Papa dell'amico e cardinale Maffeo Barberini poi Urbano VIII.



Nel 1680 l'Accademia della Crusca autorizza la stampa de "Le Origini della lingua Italiana" ad Opera di Egidio Menagio, membro dell'accademia, che così riporta alla voce ORVIETANO "Antidoto così composto da un certo cerretano che per primo lo compose della città di Orvieto". Negli anni successivi e fino alla fine dell'ottocento saranno numerosissime le citazioni letterarie e le opere che descrivono la vita di questo antidoto. Solo per citarne alcune tra le più famose, nelle fiabe del Pentamerone di Giovanbattista Basile 1630, nel teatro la commedia di Molière "L'Amour Medecin" del 1665, nel romanzo di Dumas "L'Avvelenatrice" del 1840, e nella prima versione dei Promessi Sposi di Manzoni "Fermo e Lucia" nel 1826.



HOME

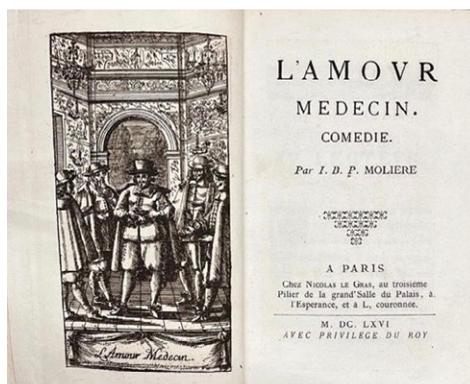


APERTURA



INDICE

Nelle esplorazioni della metà del seicento verso il nuovo mondo, i missionari e gli esploratori daranno un grande impulso alla diffusione dell'antidoto usando frequentemente per curare morsi di serpenti (aspergendo la ferita, una volta asportata la parte superficiale del morso) e per risolvere frequenti disturbi digestivi causati dai cibi e da erbe sconosciute. Nei diari di L. Hennepin del 1630 durante l'esplorazione del Canada vengono descritti numerosi casi d'uso con effetti positivi dell'Orvietano, anche i Gesuiti ne documentano l'uso nelle missioni e negli ospedali usandolo come comparazione nello studio delle erbe locali, contribuendo a farlo diventare un prodotto popolare e diffuso anche nel Nuovo Mondo. Recentemente, vicino Chicago, durante gli scavi di restauro di un vecchio villaggio di pionieri, è stato ritrovato un contenitore con incisa la scritta Orvietan decorato con il simbolo del sole, contenitore simile ai molti conservati nei musei europei.



HOME



APERTURA



INDICE



L'Orvietano approvato dalle autorità sanitarie entrò con forza, nonostante le sue origini popolari, anche nelle farmacie (testi che raccoglievano le ricette dei farmaci in vendita nelle spezierie) ufficiali d'Europa, alle quali ricette gli speciali dovevano rigorosamente attenersi rispettando la tradizione codificata da l'élite medica per secoli. Da questo momento appariranno nei corredi dei vasi da farmacia gli albarelli con la scritta "Orvietano" o "Orvietan" in tutte le principali città d'Europa.

Il primo farmacista che pubblicò la sua personale ricetta dell'Orvietano fu Moses Charas nella sua Pharmacopee Royale, ovviamente dichiarando che il suo Orvietano fosse il solo genuino. Dopo di lui decine di dottori e farmacisti pubblicheranno una serie di ricette con numerose varianti cambiandone il profumo ed il colore, di fatto imitando nello stile i venditori ambulanti che, proprio per questa pratica, volevano denigrare.

Il successo dell'Orvietano continuò ininterrotto fino a metà del diciannovesimo secolo finché la nuova tecnica della chimica spazzò via tutti i vecchi prodotti erboristici, dando vita all'industria Farmaceutica.





HOME



APERTURA



INDICE

Oggi, dopo una lunga ricerca storica, durata più di un decennio, ad opera di Lamberto Bernardini, L'Orvietano viene riprodotto seguendo la ricetta di Girolamo Ferrante e dispensato nella versione leggera come ottimo digestivo corroborante. È prodotto nel laboratorio, con annesso un piccolo museo, situato davanti alla meravigliosa cattedrale di Orvieto.

Le erbe del territorio bellunese, una risorsa per la salute

Ernesto Riva

Unifarco SpA, Belluno



HOME



APERTURA



INDICE

La Valbelluna è uno straordinario orto botanico spontaneo ricchissimo di piante medicinali (almeno 200) che varrebbe veramente la pena prendere in considerazione sia sotto l'aspetto scientifico sia produttivo.

Lo studio delle piante medicinali sembrava sulla via di un inarrestabile declino soprattutto qualche decennio fa, quando gli estratti di origine vegetali usati come tali cominciarono a lasciare il posto ai farmaci puri e facilmente dosabili; tuttavia il grande patrimonio di principi attivi lasciatici dal mondo vegetale ha fatto sì che lo studio delle piante medicinali mantenesse il suo preminente ruolo di scienza.

Il mondo dei vegetali è una miniera di principi attivi e di conseguenza un buon metodo di estrazione di questi e un serio esame della medicina tradizionale potrebbe creare condizioni per aprire nuovi orizzonti a questa disciplina. La strada da seguire per tentare di raggiungere tali obiettivi è sicuramente lunga e difficile e comporta una serie di rischi non indifferenti, legati soprattutto al costo della ricerca che, dopo un primo approccio con la medicina domestica e popolare, deve essere necessariamente di carattere chimico-analitico.

Nel corso di quest'ultimo ventennio sono intervenuti dei notevoli progressi sotto il profilo scientifico e il mondo della natura continua ad essere rivisitato con nuovi strumenti scientifici forniti dalla chimica analitica moderna. Sta succedendo per esempio all'istituto di tecnologie farmaceutiche dell'Università di Padova, che da tempo si occupa dello studio chimico-analitico, di alcune piante dell'area dolomitica. Un esempio eclatante è quello dell'abete e del larice il cui impiego a tutto campo li vede oggi protagonisti anche nel settore farmaceutico.

È recentissimo, infatti, il percorso intrapreso dall'Istituto di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche dell'Università di Padova che sta studiando e sperimentando analiticamente alcuni dei sottoprodotti dell'industria del legno: la corteccia di abete e del larice. Sembra che contengano una stragrande quantità di principi attivi (*pro-antocianidine*) a potentissima azione antiossidante e anti-infiammatoria. Se ciò risultasse vero, ma è presto per affermarlo con competenza scientifica, saremmo di fronte ad autentici farmaci. Le *pro-antocianidine oligomeriche* si stanno infatti dimostrando notevolmente efficaci nella stimolazione del sistema immunitario e nella prevenzione e trattamento delle malattie infiammatorie.

Un altro esempio è costituito da una coltivazione sperimentale di *Calendula officinalis* L., effettuata proprio in zona dolomitica, dove si è selezionata una varietà di pianta che è stata determinante per un buon risultato della raccolta e

Indirizzo per la corrispondenza:

E. Riva
riva@farmaciariva.it
ernesto.riva@unifarco.it

per un'ottima resa in principi attivi risultanti da un sofisticato processo estrattivo e da un'accurata analisi chimica presso la stessa Università di Padova.

Il risultato è stato l'ottenimento di un fito-complesso ad alta concentrazione di principi attivi, definito in gergo chimico col termine di "estratto supercritico" perché effettuato in clima di anidride carbonica ad alta pressione, estremamente "pulito" e assolutamente privo di residui e solventi. Le analisi poi ne hanno messo in luce un'autentica cascata di principi attivi di natura carotenoidi estremamente interessanti sotto l'aspetto farmaceutico e decisamente utili per il loro impiego come anti-infiammatori sia per uso sistemico sia per uso topico.

Sono soltanto due esempi della quantità di ricerche che si potrebbero effettuare oggi nel territorio dolomitico e che smentirebbero la convinzione maturata negli anni cinquanta che la natura non avesse più nulla da raccontarci.



HOME



APERTURA



INDICE

Biografia

Ernesto Riva è nato a S. Pietro di Cadore, in provincia di Belluno il 14 marzo del 1947.

Laureato in farmacia e poi specializzato nell'utilizzo delle piante officinali, coltiva la sua passione per la botanica farmaceutica preparando rimedi medicamentosi e prodotti cosmetici con le erbe che in parte egli stesso coltiva.

Si occupa di storia della medicina con particolare riferimento ai medicinali e ai personaggi della farmacia pubblicando periodicamente dei saggi per varie riviste. È giornalista pubblicista e membro dell'Accademia Internazionale di Storia della Farmacia.

È Direttore Responsabile della rivista "Atti e Memorie, rivista italiana di Storia della Farmacia".

È Presidente di UNIFARCO SpA, industria manifatturiera del settore cosmetico e nutraceutico.

Dal 2014 insegna storia del farmaco presso l'Università di Ferrara (corso di laurea in farmacia).

Vive e lavora a Belluno dove fa il farmacista.

Fonti per lo studio della Reumatologia a cavallo tra Ottocento e Novecento: il panorama italiano

**Andrea Cozza¹, Alberto Pérez Negrete¹, Mariangela Salvato²,
Alessandro Porro^{1,3}, Piero Marson¹, Leonardo Punzi¹**

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia;

²Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università di Padova;

³Università di Milano



HOME



APERTURA



INDICE

■ INTRODUZIONE

La nascita della Reumatologia, intesa sotto il profilo attuale e come disciplina autonoma, viene convenzionalmente individuata nel 1913, anno in cui si tenne a Berlino un Congresso Internazionale d'Idroterapia, sulla scorta della necessità di un confronto tra medici specificatamente coinvolti nello studio delle affezioni dell'apparato locomotore (1-3). Una delle tappe successive fu, esattamente 100 anni fa nel 1924, la nascita della Lega Internazionale contro il Reumatismo (1), la quale contribuì a far comprendere il rilievo della patologia reumatologica.

Com'è facile intuire, tuttavia, una disciplina non nasce (a parte rarissime eccezioni, quali ad esempio la Radiologia) in un limitato lasso di tempo: vede periodi di gestazione talvolta estremamente lunghi e assume caratteri epistemologici anche molto diversi nella sua evoluzione (4).

S'intende in questa sede avviare un processo di ricognizione e successiva valutazione delle fonti prodotte o tradotte in lingua italiana per lo studio della Reumatologia, con particolare riguardo al periodo tra fine Ottocento e inizio Novecento, epoca in cui si assiste ad importanti sviluppi nell'ambito delle malattie dell'apparato locomotore, i quali determineranno, di lì a poco, la nascita della Reumatologia modernamente intesa.

■ MATERIALI E METODI

Attraverso la ricerca bibliografica, tramite consultazione di cataloghi di biblioteche specialistiche, si sono individuati alcuni tra i principali testi (manuali e/o opere monografiche) scritti o tradotti in lingua italiana e di pertinenza reumatologica, cronologicamente collocabili tra l'ultimo quarto dell'Ottocento e il primo quarto del Novecento. Tale individuazione, preliminare e non esaustiva, va intesa come punto di partenza per una più ampia e sistematica ricostruzione delle fonti per lo studio storico della Reumatologia, primariamente ma non esclusivamente di ambito italiano. Il secondo momento del nostro lavoro consisterà:

- nella valutazione dell'evoluzione nosografica delle malattie reumatologiche e del relativo lessico specifico (già in parte effettuata per il presente lavoro preliminare);

Indirizzo per la corrispondenza:

A. Cozza
andrea.cozza87@gmail.com

- nel riconoscimento delle descrizioni di malattie assimilabili a quelle reumatologiche e inserite all'interno delle trattazioni dei testi di Medicina Interna compilati a cavallo tra Ottocento e Novecento;
- nell'individuazione di lemmi d'interesse reumatologico all'interno delle grandi Enciclopedie mediche del periodo (come ad esempio nell'*Enciclopedia medica italiana* di fine Ottocento, già in corso di studio);
- nell'identificazione, per quanto possibile, di articoli di pertinenza reumatologica, all'interno di riviste mediche che trovarono estesa diffusione nel periodo *target* della nostra indagine.

Di seguito si riporta una breve disamina, a solo scopo illustrativo, di alcuni dei manuali/monografie/volumi di materia reumatologica individuati.

■ DISCUSSIONE

Tra le prime fonti individuate proponiamo la disamina *Disturbi e malattie della nutrizione* scritta da dal medico parigino Paul Le Gendre e inserita nel *Trattato di Medicina* (a cura di Jean-Martin Charcot, Charles Bouchard e Édouard Brissaud) pubblicato in edizione italiana dal francese negli anni Novanta dell'Ottocento (5). Nella seconda parte della sua monografia dedicata, nello specifico, alle *Malattie "primitive" della nutrizione*, Le Gendre destina il capitolo VI alla gotta e il VII al "reumatismo cronico progressivo" (poliartrite deformante, pseudo-reumatismo nodoso). Nella descrizione della gotta, il medico francese analizza, in particolare, la gotta acuta, quella cronica e le sue ripercussioni in ambito ematologico, urologico, enterico e cardiologico (5). Nello stesso Trattato viene pubblicata la sezione di William Oettinger, medico degli ospedali di Parigi, dedicata al reumatismo articolare acuto in cui, tra i vari aspetti, si pone l'attenzione alle complicazioni a livello cardiaco, pleuro-polmonare, nervoso e cutaneo, nonché alle complicazioni rare del reumatismo articolare stesso (6).

Opera simile alla precedente è il *Trattato italiano di Patologia e Terapia Medica*, a cura di Arnaldo Cantani e Edoardo Maragliano, edito da Vallardi all'incirca sempre negli anni Novanta del XIX secolo. Vi compare, al suo interno, un ampio capitolo monografico dedicato alla gotta a firma di Nicola De Dominicis (professore pareggiato di Patologia speciale medica e Clinica propedeutica all'Università di Napoli) che ne analizza, come di consuetudine, storia, patogenesi, anatomia patologica, forme cliniche, decorso ed esiti, diagnosi, prognosi e terapia (7).

Al 1899 risale la pubblicazione italiana dell'opera *Terapia del reumatismo articolare e della gotta* del sopracitato medico francese Oettinger, tradotta in italiano da Gaspare Cavallero ed edita dall'Unione Tipografico-editrice di Torino. Si tratta di un manuale di terapia destinato al medico pratico che, sintetizzando le questioni eziopatogenetiche e anatomo-patologiche, si divide in tre ampie sezioni: la cura del reumatismo articolare acuto (con particolare riguardo all'uso dei *composti salicilici*), quella dei reumatismi cronici (con una ampia disamina sulle *terapie termali*) e infine quella della gotta (8).

Agli inizi del Novecento (1906) viene proposta ai medici italiani la traduzione in forma ridotta, a cura di Alessandro Clerici, dell'opera monografica *La gotta* del lituano Oskar Minkowski, quale supplemento alla *Rivista Medica*. Oltre ad una approfondita disamina della sintomatologia, un ampio capitolo del volumetto cerca di indagare i rapporti tra acido urico e gotta, all'epoca ancora non esattamente definiti (9).

Ai reumatismi (reumatismo articolare acuto, pseudo-reumatismi, reumatismi cronici) è dedicato l'ottavo volume (di quaranta) del *Nuovo Trattato di*



HOME



APERTURA



INDICE

Medicina e Terapia diretto da Augustin Nicolas Gilbert e Léon-Henri Thoinot. Gli autori – i professori francesi Fernand Widal, Joseph Teissier e Germain Roque - affrontano le patologie in modo particolarmente approfondito e la trattazione si avvale di un apparato iconografico fotografico, seppur contenuto, che introduce alcuni quadri morbosi attraverso anche l'utilizzo della radiografia (10).

Si propone ora un testo piuttosto insolito poiché dedicato alla “popolarizzazione” della Medicina. Com'è noto, a cavallo tra XIX e XX secolo, s'innescò un fenomeno di “volgarizzazione” prima e di divulgazione scientifica poi, il quale interessò le Scienze, e non ultima la Medicina. L'opera in esame è *La cattiva triade Obesità Diabete Gotta*, nata dalla penna di Alessandro Clerici (che talvolta firmava articoli con lo pseudonimo di *Dott. Ry*) e uscita dai torchi nel 1913. Clerici giustifica la scelta di spiegare la gotta ai non addetti ai lavori poiché: “*la patologia della gotta è fra i problemi più complessi della scienza medica. D'altra parte la gotta tiene un posto così grande nelle preoccupazioni, che molti profani nutrono per la propria salute, che è assai opportuno volgarizzare ampiamente lo stato odierno reale di codesto problema*” (11). Sebbene non costituisca testo di studio per i medici o aspiranti tali, rappresenta un'importante testimonianza di come venisse interpretata la gotta all'inizio del Novecento e di quanto costituisse una problematica diffusa e sentita all'epoca.

A conclusione della nostra parziale disamina, seppur al di fuori degli estremi cronologici prefissati (siamo infatti attorno agli anni Trenta del Novecento), segnaliamo quale testimonianza di definitivo affrancamento delle discipline reumatologiche, le opere di Angelo Ceconi. Questi, friulano di nascita e padovano di formazione, fu professore di Patologia Speciale Medica Dimostrativa a Torino e fu altresì prolifico autore di manuali di Medicina Interna. Tra le sue opere, in ambito reumatologico, si segnalano le corpose monografie dedicate alla gotta e alle artriti e ai reumatismi, che testimoniano la maturità epistemologica raggiunta in ambito reumatologico (12, 13).

■ CONCLUSIONI

Il presente lavoro, seppur preliminare, ci ha permesso di trarre importanti informazioni sulla nascita della Reumatologia, modernamente intesa e preambolo all'attuale disciplina. Particolarmente significativa risulta la comprensione dell'evoluzione nosografica delle malattie reumatiche, nonché quella dei *network* di diffusione delle idee della nascente disciplina e dei centri di sviluppo della stessa. Le tappe successive ci permetteranno di elaborare quadri maggiormente esaustivi dello sviluppo storico della Reumatologia italiana attraverso le fonti e le idee che l'hanno caratterizzata nella sua forma moderna iniziale.



HOME



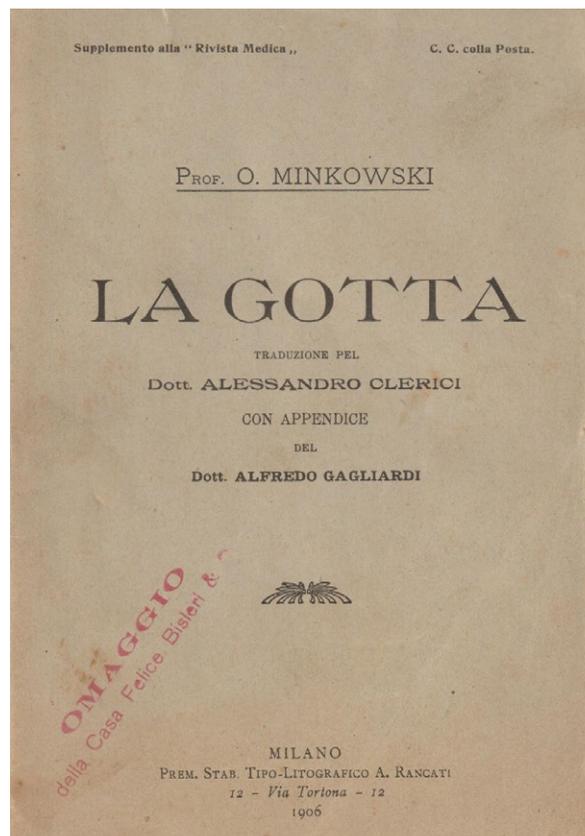
APERTURA



INDICE

Figura 1

La gotta, opera del lituano Oskar Minkowski nella traduzione di Alessandro Clerici e con appendice di Alfredo Gagliardi del 1906 [collezione privata A. Cozza].



■ BIBLIOGRAFIA

1. Leca AP. Storia illustrata della Reumatologia, Edizioni Emme, Milano ed. it. 1989.
2. Gerli R, Vaglini M. Storia della reumatologia italiana. *Reumatismo Speciale* 1. 2021; 73: 3-7.
3. Marcolongo R. La reumatologia: una nuova realtà della medicina. *Gazzetta Sanitaria* (numero monografico "Le malattie reumatiche: aspetti clinico-sociali e prospettive di prevenzione"). 1978; anno XLIX – n.1/2: 22-26.
4. Ballabio CB. Esegesi storica del termine «reumatismo». *Gazzetta Sanitaria* (numero monografico "Le malattie reumatiche: aspetti clinico-sociali e prospettive di prevenzione"). 1978; anno XLIX – n.1/2: 3-21.
5. Le Gendre P. Disturbi e malattie della nutrizione. *Trattato di Medicina* pubblicato sotto la direzione di Charcot, Bouchard, Brissaud, vol. I parte I, Unione Tipografico-Editrice, Torino ed. it. 1892; 444-495.
6. Oettinger W. Reumatismo articolare acuto. *Trattato di Medicina* pubblicato sotto la direzione di Charcot, Bouchard, Brissaud, vol. V parte II, Unione Tipografico-Editrice, Torino ed. it. 1895; 1-47.
7. De Dominicis N. Gotta. *Trattato Italiano di Patologia e Terapia medica*, vol. IV parte I, Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi, Milano, s.d. [189X?]: 3-39.
8. Oettinger W. *Terapia del reumatismo e della gotta*. Unione Tipografico-Editrice, Torino ed. it. 1899.
9. Minkowski O. *La gotta traduzione per Dott. Alessandro Clerici con appendice del Dott. Alfredo Gagliardi*. Supplemento alla "Rivista Medica". Premiato Stabilimento Tipo-Litografico A. Rancati, Milano ed. it. 1906.
10. Vidal F, Teissier J, Roque G. *Reumatismi Reumatismo articolare acuto – Pseudo-Reumatismi – Reumatismi cronici*. *Nuovo Trattato di Medicina e Terapia*, vol. VIII, Unione Tipografico-Editrice, Torino ed. it. 1907.
11. Clerici A. *La cattiva triade Obesità Diabete Gotta*. Società Tipografico-Editrice Nazionale, Torino. 1913.
12. Ceconi A. *La gotta*. III ed. riveduta ed ampliata con una appendice sulle diatesi urolitogene e diaminuriche e con figure originali. Edizioni Minerva Medica, Torino. 1930.
13. Ceconi A. *Artriti e reumatismi Malattie degli organi del movimento, articolazioni, muscoli ed ossa*. Edizioni Minerva Medica, Torino. 1934.



HOME



APERTURA



INDICE

La storia degli esami di laboratorio in Reumatologia

La velocità di eritrosedimentazione delle emazie

Chiara Castellani^{1,2}, Leonardo Punzi²

¹ Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma;

² Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia



HOME



APERTURA



INDICE

Quotidianamente, nella nostra pratica clinica, ci troviamo a richiedere diversi esami ematochimici, come il fattore reumatoide, la velocità di eritrosedimentazione delle emazie, gli anticorpi antinucleo, gli anti dsDNA, ecc. Tuttavia, qual è la storia di ciascuno di questi? Chi sono gli studiosi e le studiose che hanno scoperto e favorito lo sviluppo di questi esami? Il progetto “La storia degli esami di laboratorio in Reumatologia”, coordinato dall’Istituto di Storia della Reumatologia, è volto proprio a ricostruire la storia degli esami di laboratorio che tanto ci supportano quotidianamente nel formulare le nostre diagnosi.

Al congresso nazionale della Società Italiana di Reumatologia tenutosi a Rimini a novembre 2023 abbiamo presentato la prima “puntata” di questo progetto, ovvero la storia della scoperta della reazione di Waaler-Rose, consultabile negli atti del congresso.

Per proseguire questo percorso alla scoperta della storia degli esami di laboratorio in Reumatologia, abbiamo scelto la velocità di eritrosedimentazione delle emazie (VES). Utilizziamo questo parametro per monitorare la presenza di infiammazione dovuta a diverse cause (patologie reumatologiche, oncologiche, infettive, ecc). Il metodo oggi utilizzato per determinarla è quello di Westergren (1, 2). La VES esprime la velocità a cui le emazie presenti nel sangue intero precipitano, cioè sedimentano, sul fondo di un tubo graduato, che prende il nome di tubo di Westergren (1). Le emazie sedimentano più velocemente nelle condizioni in cui è presente infiammazione, condizioni che comportano un aumento delle proteine nel sangue che favoriscono l’adesione delle emazie l’una all’altra e una loro più veloce precipitazione (1). Un gruppo di emazie “incollate” tra loro forma un agglomerato simile ad una pila di monete che prende il nome di rouleau (1). Ciò è reso possibile dalla superficie tendenzialmente piatta dei globuli rossi che ne favorisce l’aggregazione. Tuttavia, tipicamente le emazie hanno cariche negative al di fuori della loro membrana che dovrebbe invece allontanarle: ciò viene contrastato dalla presenza di proteine plasmatiche che hanno cariche positive (1). Più si formano i rouleaux, più le emazie sedimentano velocemente, aumentando il valore della VES. La formazione dei rouleaux è influenzata quindi da immunoglobuline e proteine di fase acuta (protrombina, plasminogeno, proteina C reattiva, proteine del complemento, ecc), presenti in condizioni infiammatorie (1). Esistono casi in cui la VES può risultare diminuita anche in quadri infiammatori, in modo particolare in quelle condizioni (ad es, emoglobinopatie come la sferocitosi e l’anemia falciforme) in cui le emazie hanno forme particolari che ostacolano la formazione dei rouleaux (1). L’unità di misura è millimetri per ora (mm/h),

Indirizzo per la corrispondenza:

C. Castellani

chiara.castellani@uniroma1.it

che rispecchia il livello di sedimentazione delle emazie in una colonna graduata nel tempo di 60 minuti (2).

Le proprietà del sangue hanno da sempre destato interesse negli studiosi del corpo umano. Uno dei protagonisti della storia della VES, Robin Fåhræus, di cui parleremo in seguito, nel suo lavoro “The suspension stability of the blood” negli anni 20 del Novecento ripercorre la storia della scoperta delle proprietà del sangue, partendo dalla medicina dell’antica Grecia (Ippocrate), attraverso il mondo romano con Galeno, fino alle scoperte del Seicento sulla circolazione del sangue, ad opera di Harvey (3).

Già dal XVIII secolo iniziarono a comparire i primi lavori sulla coagulazione del sangue, tra cui si ricorda l’opera di John Hunter, chirurgo e anatomista nato nei pressi di Glasgow nel 1728 e deceduto a Londra nel 1791. I suoi studi sul sangue furono pubblicati, postumi, nel 1794 nel libro “A treatise on the blood, inflammation and gunshot wounds” (4). Nei vari capitoli di questo testo, John Hunter descrive diversi tipi di infiammazione. Nel capitolo dedicato alla cosiddetta “infiammazione adesiva” ci illustra un suo esperimento: furono prelevati due campioni di sangue intero, di cui uno proveniente da un soggetto con patologia infettiva in corso, e le posizioni dritte una accanto all’altra, notando che i globuli rossi nel sangue infiammato sedimentavano più velocemente, concludendo che il siero dei soggetti infiammati dovesse essere più “leggero” e i globuli rossi più “pesanti” rispetto agli individui senza condizioni infiammatorie (5, 6).

Circa 50 anni dopo le intuizioni di Hunter, Sir James Frederick Palmer (1803-1871), medico inglese successivamente trasferitosi in Australia, confermò le osservazioni di Hunter, aggiungendo che il quantitativo di fibrina nel sangue di soggetti con infiammazione in corso era maggiore rispetto a quello del sangue non infiammato (6), anticipando uno dei principi di cui siamo a conoscenza oggi favorevoli la precipitazione delle emazie (1).

Ma il primo scienziato che formulò un metodo scientifico per la misurazione dell’infiammazione fu Edmund Faustinus Biernacki, nato nell’odierna Polonia nel 1866 (4). Questi intraprese gli studi in medicina all’Università di Varsavia nel 1884, laureandosi nel 1889 con lode e trasferendosi successivamente all’Università di Leopoli (4). Scienziato dalla prolifica attività, pubblicò studi anche nell’ambito dell’ematologia (4). Nel 1894 descrisse la perdita di sensibilità del nervo ulnare come segno di tabe dorsale, noto come segno di Biernacki (7). Morì il 29 dicembre 1911 a Leopoli, forse a causa della rottura di un aneurisma (4). Nel 1894 e nel 1897 annunciò e approfondì la scoperta della VES in due lavori, rispettivamente “Über die beziehung des plasmas zu rothen Blütkörperchen und den Wert verschiendener Methoden den Blütkörperchen volumenbestimmung” (“Sul rapporto tra il plasma e globuli rossi e la validità di diversi metodi per determinare il volume dei globuli rossi”) e “Die spontane Blutsedimentirung als eine wissenschaftliche und praktisch-klinische Untersuchungsmethode” (“Sedimentazione spontanea del sangue come metodo nell’investigazione clinica, scientifica e pratica”) (8, 9). In questi lavori illustrò il suo metodo per la misurazione della VES. Il sangue intero doveva essere prelevato dalla vena cubitale del braccio con una siringa. Successivamente, 1 mL veniva mescolato con 2 mg di sodio ossalato per prevenire la coagulazione del sangue intero e posizionato in un tubo graduato da 20 mm alla temperatura ambiente di 17-19°C, per poi osservarne il tempo di sedimentazione (8, 9). In un seminario tenutosi il 22 giugno 1897 presso la Società Medica di Varsavia, presentò le sue osservazioni, ovvero che la sedimentazione delle emazie avveniva in modo differente in individui differenti; che il



HOME



APERTURA



INDICE

sangue di un soggetto anemico sedimentava più velocemente; che la velocità dipendeva dai livelli di fibrinogeno contenuti nel plasma; che negli stati febbrili (specificando anche la febbre reumatica) la VES era aumentata e che nel sangue defibrinato la sedimentazione era più lenta (10). Nel 1906 Biernacki modificò il suo metodo utilizzando una pipetta graduata di sua invenzione che denominò microsedimentatore che permetteva la raccolta del sangue capillare direttamente dal dito, ovviando all'utilizzo della siringa (10).

Un altro protagonista di questa storia è il medico Robert (Robin) Sanno Fåhræus, nato a Stoccolma nel 1888 e deceduto a Lund nel 1968 (11). Si formò in medicina presso il Karolinska Institut di Stoccolma, per poi trasferirsi a Uppsala. Fåhræus si concentrò soprattutto sul valore della VES nella gravidanza, nel lavoro "Über die Ursachen der verminderten Suspensionstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft" ("Sulle cause della ridotta stabilità della sospensione delle cellule del sangue durante la gravidanza"), pubblicato nel 1918 (12). Egli effettuò diverse determinazioni della VES in uomini sani e donne sia in gravidanza che non in gravidanza. Notò che la VES degli uomini sani era di valore ridotto e abbastanza costante, segnalando una differenza di genere tra uomini e donne, risultando, nei primi, minore di circa un terzo. Inoltre, osservò che durante la gravidanza e in alcune condizioni patologiche di entrambi i generi, soprattutto infiammatorie, la VES aumentava di 50-100 volte rispetto ai valori normali. Notò che l'aumento della VES fosse una costante nelle donne incinte, tanto da reputarlo un indice diagnostico di gravidanza. In questo lavoro scrisse che la "stabilità della sospensione delle emazie si riduce durante la gravidanza e in condizioni patologiche e la VES è una misura di questa instabilità". Pertanto, il concetto di VES non era tanto la velocità con cui le emazie sedimentavano, quanto l'espressione dell'instabilità delle emazie nel plasma: lo stesso concetto, senza dubbio, ma una diversa visione rispetto al significato che si dà oggi a questo esame. Nel 1929 riprese i suoi dati del 1921 nel lavoro "The suspension stability of the blood", proponendo il suo metodo, successivamente modificato dal suo collega Westergren e da altri scienziati che vengono citati nella medesima pubblicazione (3). Per prevenire la coagulazione, Fåhræus proponeva di mixare una soluzione di sodio citrato con il sangue in proporzione di 1 a 4. Una siringa di 1 cc veniva riempita per 1/5 della soluzione di sodio citrato e la restante parte con il sangue intero che veniva prelevato dal paziente con la medesima siringa. Successivamente, il contenuto della siringa veniva trasferito a una piccola fiala e mescolato, ribaltando alcune volte la fiala. Il sangue veniva in seguito inserito in un tubo di vetro del diametro di 2.5 mm di 200 mm di altezza, poi posto verticalmente in uno stand appositamente creato, con le estremità chiuse da tappi di gomma. L'autore proponeva inoltre che, in considerazione del fatto che più tempo passava, più la sedimentazione rallentava, fosse conveniente eseguire un'unica osservazione a un'ora, considerando come unità di misura la distanza espressa in millimetri tra la superficie dello strato di plasma e quello delle emazie sedimentate (3).

Nel medesimo contesto di Fåhræus lavorava Alf Vilhelm Albertsson Westergren, nato a Stoccolma nel 1891 e ivi deceduto nel 1968. Anch'egli si laureò in medicina presso il Karolinska Institut di Stoccolma (13). Nel 1921 pubblicò il suo lavoro "Studies on the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis" (14). Westergren modificò leggermente il metodo di Fåhræus: con una siringa contenente una soluzione di sodio citrato al 3.8% con un rapporto sangue:soluzione di 4:1 veniva punta una vena del braccio fino a completo riempimento della siringa stessa. Successivamente, questa veniva



HOME



APERTURA



INDICE

svuotata in un tubo da 2 cc, il cui contenuto veniva mescolato muovendo il tubo medesimo, che veniva poi chiuso con un tappo oppure mantenendo l'apertura premuta contro un dito. L'ago della siringa, suggerisce Westergren, doveva avere un diametro di 0.7 mm per favorire la facilità di puntura rispetto ad aghi più grandi e creare meno disagio al paziente. Dopo aver ribaltato la fiala (non specificando precisamente quante volte) il sangue veniva posizionato in un tubo di vetro di 300 mm con diametro di 2.5 mm. Dopo aver rimescolato il sangue almeno per cinque volte, il tubo veniva posto verticalmente. Lo strato di plasma che gradualmente si mostrava nello strato superficiale man mano che i globuli rossi precipitavano veniva misurato in mm (dalla superficie del plasma a quella dello strato di globuli rossi) (14). Westergren dichiarò di aver effettuato 3-4 misurazioni a diverse tempistiche durante le prime 2-3 ore e una dopo 24 ore, su circa 3000 osservazioni in circa 500 pazienti. Confermò l'idea di Fåhræus di osservare la VES a un'ora, aggiungendo anche osservazioni a 2 e 24 ore. I campioni per le osservazioni di Westergren furono prelevati presso l'ospedale dedicato al trattamento della tubercolosi a Söderby, che aveva una capienza di 452 letti, di cui 212 per uomini adulti. (14). L'autore espresse inoltre il vantaggio di aver effettuato la maggior parte delle osservazioni su uomini, precisando di aver eliminato possibili differenze di genere. I campioni provenivano da pazienti tra i 15 e i 60 anni, con osservazioni ripetute tra 1-2 mesi fino a 10 mesi. Tra i 369 uomini, 29 furono esclusi per condizioni interferenti, tra cui "[...] certain rheumatic diseases, probably also diseases of the blood, and others, as well merit attention". Nelle conclusioni precisò come il sangue ricco di fibrinogeno o di globuline causassero una riduzione della stabilità di sospensione del sangue, ovvero VES più elevata, confermando le attuali conoscenze (14, 1).

Negli anni '30, anche dagli Stati Uniti ci fu interesse nei confronti della VES: Maxwell Myer Wintrobe, nato nel 1901 e formatosi in medicina presso l'Università di Manitoba, ematologo, ideò un tubo che porta il suo nome per il calcolo della VES, differente da quello di Westergren poiché lungo 10 cm, con una capacità di 1 mL di sangue (15-17). Tuttavia, il metodo di Westergren fu preferito (2, 16). Wintrobe rimane comunque celebre per i suoi studi sull'ematocrito e sul volume medio corpuscolare, oltre che per essere stato co-editore per circa quindici anni del manuale "Harrison, principi di medicina interna" dove si sono formate generazioni di medici negli ultimi anni (15).

Pertanto, la storia della VES ha le sue radici dalle prime osservazioni sul sangue nei tempi antichi, fino a svilupparsi negli ultimi 300 anni mediante diverse ricerche, metodi, prove, intuizioni, che hanno portato alla scoperta di questo parametro di comune utilizzo nella pratica clinica di tutti noi reumatologi.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dott.ssa Nicoletta Mancinelli, bibliotecaria del Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari della Sapienza Università di Roma per l'aiuto nella ricerca delle fonti bibliografiche.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
2. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). J Clin Pathol. 1993; 46: 198-203.



HOME



APERTURA



INDICE

3. Fåhræus R. The suspension stability of the blood. *Physiological reviews*. 1929; 9: 241-274.
4. Kucharz EJ. Sesquicentennial of the birth of Edmund Faustinus Biernacki, a discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. *Reumatologia*. 2017; 55: 24-28.
5. Hunter J. A treatise on the blood, inflammation, and gun-shot wounds. London: John Richardson Printer, 1794
6. Madrenas J, Potter P, Cairns E. Giving credit where credit is due: John Hunter and the discovery of erythrocyte sedimentation rate. *Lancet*. 2005; 366: 2140-2141.
7. Grzybowski A, Sak J. Edmund Biernacki (1866-1911): Discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. On the 100th anniversary of his death. *Clin Dermatol*. 2011; 29: 697-703.
8. Biernacki E. Über die beziehung des plasmas zu rothen Blütkörperchen und den Werth verschiedener Methoden den Blütkörperchen-volumenbestimmung. *Zschr Physiol Chem* 1894; 9: 179-224.
9. Biernacki E. Die spontane Blutse dimentirung als eine wissenschaftliche und praktisch-klinische Untersuchungsmethode. *Dtsch Med Wschr* 1897; 48: 769-772.
10. Grzybowski A, Sak JJ. Who discovered the erythrocyte sedimentation rate? *J Rheumatol*. 2011; 38: 1521-1522.
11. <https://runeberg.org/vemardet/1967/0303.html>
12. Fåhræus R. Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blütkörperchen während der Schwangerschaft. *Biochem Z*. 1918; 89: 355-364.
13. <https://runeberg.org/smok/8/0323.html>
14. Westergren A. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. *Acta Med Scand*. 1912; 54: 247-252.
15. Fred HL. Maxwell Myer Wintrobe: new history and a new appreciation. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34: 328-335.
16. Gilmour D, Sykes AJ. Westergren and Wintrobe methods of estimating ESR compared. *Br Med J*. 1951; 22: 1496-7.
17. Wintrobe MM, Landsberg, JW. *Amer J Med*. 1935; 189: 102.

**HOME****APERTURA****INDICE**

Paracelso, genio e sregolatezza: un contributo alla Reumatologia

**Alberto Pérez Negrete, Piero Marson,
Andrea Cozza, Leonardo Punzi**

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



HOME



APERTURA



INDICE

■ FORMAZIONE E NUOVI PRINCIPI: GENIO E SREGOLATEZZA

Teophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), meglio noto come Paracelso, ricevette la prima formazione da suo padre, medico che esercitava nell'abbazia di Einsiedeln, nei dintorni di Zurigo, e in varie regioni minerarie, come quella di Villach (Carinzia, Austria). Tale formazione fu a lui utile come scuola d'iniziazione alla conoscenza della chimica dei metalli e dell'arte di lavorarli. Dopo gli studi presso l'Università di Basilea nel 1506, approfondì chimica e medicina in diversi Atenei d'Europa, tra cui Vienna e Ferrara. Successivamente, secondo la propria narrazione, decise d'intraprendere un viaggio attraverso Spagna, Inghilterra, Egitto e Turchia (1). Al suo rientro, grazie al patrocinio dal suo connazionale Johannes Oecolampadius (1482-1531) (2), Paracelso ottenne un insegnamento presso la Scuola di Medicina di Basilea nel 1526. Iniziò così i suoi corsi, scontrandosi con la medicina classica rappresentata da Galeno, Avicenna, Averroè o Al-Razi, autori dei quali – e ciò è emblematico del nuovo indirizzo promosso attraverso le sue ricerche, nonché del suo carattere intransigente e spigoloso – bruciò pubblicamente i testi. Non è noto invece se Ippocrate fu risparmiato dal rogo, considerato che, da lì a poco, pubblicò alcuni commenti sugli *Aforismi* del padre della medicina; in questi, tuttavia, emergono non poche discrepanze tra il modo d'intendere la medicina da parte di Paracelso rispetto alla medicina ipocratica. Quello che per il *Corpus Hippocraticum* era una flussione umorale, per Paracelso era frutto di un processo chimico e metabolico, i cui principali agenti consistevano nei depositi «tartarici» che si trovano sia in natura che nei canali interni del corpo umano. Il medico-filosofo, inoltre, decise di dare le sue lezioni in lingua volgare, ovvero in tedesco, affinché i suoi insegnamenti fossero compresi dal maggior numero possibile di uditori. Nel 1528, per i frequenti scontri con medici e farmacisti, e per la temperie sempre più a lui avversa, Paracelso decise di lasciare Basilea e si ritirò a Esslingen, nei pressi di Stoccarda (Germania). Come medico apolide, esercitò in Alsazia, Baviera, Svizzera, Moravia, Tirolo, Carinzia e in altri luoghi dell'Austria. Durante questo periodo, la carriera di Paracelso fu caratterizzata, da un lato, dal prestigio dei suoi successi nella pratica medica, e dall'altro, dalla cattiva fama che a lui attribuirono i detrattori, per la sua adesione a teorie magiche, astronomiche e alchemiche. Le dottrine espresse dal *Lutherus medicorum* – e in particolare nel campo della terapeutica – presentavano due aspetti importanti: si dava inizio – e con singolare attualità – alle terapie specifiche, dichiarando che ogni morbo

Indirizzo per la corrispondenza:

A. Pérez Negrete

albertopereznegrete@gmail.com

non poteva che avere il suo rimedio, in opposizione con il concetto che ci fosse una strategia terapeutica unica per tutte le malattie, cioè la panacea universale ricercata dagli alchimisti; ancora, Paracelso sosteneva che alcuni veleni, somministrati a piccole dosi, potevano agire come farmaci, quindi con un ruolo terapeutico ottimale. A ciò andava aggiunto, sempre in ambito terapeutico, il suo obiettivo di eliminare dalla pratica terapeutica la polifarmacologia e di semplificare la complessità di formulazione di molti preparati, nonché il suo sforzo di divulgare nuovi rimedi (scoperti grazie ai suoi esperimenti) a base di antimonio, ferro, zolfo, mercurio o sali o a base vegetale (3). Va pure aggiunto che Paracelso – per quanto fosse stato anche medico di guerra – non attribuiva particolare importanza alla chirurgia e spesso non valorizzò l'utilità delle conoscenze dell'anatomia umana (4), che secondo il suo pensiero non risultava necessaria per la pratica della medicina.

Quanto alla diagnosi, Paracelso riteneva che esistessero cinque possibili cause di malattia: l'azione degli astri, l'azione tossica degli alimenti, l'eredità e la costituzione, alcuni fattori spirituali e la volontà divina. Nel contempo, sosteneva che l'uomo ("microcosmo") s'inseriva in un'entità maggiore (universo o "macrocosmo"), i cui elementi costitutivi (zolfo, mercurio e sale) erano ordinati dinamicamente da un principio vitale chiamato *archeus*. In questo contesto, egli giudicava che la medicina fosse la scienza più importante, dato che era la sola a fornire una conoscenza della Natura tanto approfondita fino a poterla manipolare. D'altro canto, in relazione ai progressi di tale disciplina, Paracelso credeva che l'unico modo per ottenerli fosse la sperimentazione, sempre comunque sostenuta da basi teoriche, poiché senza esperimento e pratica non era possibile avere conoscenza della realtà, ma senza speculazione e teoria la conoscenza altro non sarebbe stata che un insieme di regole sterili. Per Paracelso, tuttavia, il valore della speculazione non era in contrasto con quello della rivelazione, considerandole entrambe due modalità di conoscenza coincidenti (5).

Esponente tipico del pensiero del suo tempo e dell'area geografica da cui proveniva – come rinascimento delle conoscenze e nella compenetrazione di naturalismo panteista e di mistica speculativa – Paracelso affermava che vero medico è anche vero filosofo, astronomo e teologo. Va associata al concetto paracelsiano della medicina e alla sua concezione dell'uomo (inteso come sintesi di una realtà terrestre, astrale e divina) la sua visione delle finalità fondamentali della scienza: conoscere la funzione dell'anima per dominarla e proteggerla, riparandola da elementi estranei che possano causarle danno.

In questo contesto, uno degli aspetti più rivoluzionari dell'opera di Paracelso – non sufficientemente evidenziato dalle analisi fino ad ora condotte – è il fatto di aver valorizzato due tipologie di medicina, differenziate a seconda del genere. Infatti, ciò si realizza chiaramente in alcune affermazioni del medico-filosofo scritte nel Trattato *De Matrice*, dove dichiara che «esistono due medicine nella Terra; quella degli uomini e quella delle donne con i loro rimedi e peculiarità» (6, 7). Ancora, l'autore specifica che l'unico elemento in comune è l'assunzione del farmaco per via orale, «ma gli effetti variano costantemente di caso in caso» (8). In definitiva, si tratta di concetti che attestano come Paracelso sia stato un antesignano della moderna Medicina di Genere.

Tra le sue numerose opere, alcune delle quali su malattie specifiche (sifilide) o professionali (minatori), spiccano quelle che descrivono il sistema umano e cosmologico indicato da Paracelso: il *Liber Paragranum* (1530, stampato nel 1565) e l'*Opus Paramirum* (1532, stampato nel 1591) (9, 10). Furono soprattutto le teorie biologiche e alchemiche di Paracelso a diffondersi rapidamente nella schiera dei suoi seguaci, anche dopo la sua morte.



HOME



APERTURA



INDICE

■ PARACELSO: CONTRIBUTO ALLA REUMATOLOGIA

Per quanto riguarda i contenuti reumatologici negli scritti di Paracelso, protagonista assoluta è la *podagra*, ovvero la gotta (localizzata al piede) (11). Infatti, tra i suoi scritti autografi si trova una monografia dedicata alla predetta malattia, appunto intitolata *Von Podagra* (12, 13). I suoi commenti sulla gotta si basano sull'esistenza del «tartaro», cioè la sostanza causa di tutte le malattie dell'uomo (identificabile in questo caso con l'acido urico) che, secondo Paracelso, è possibile trovare disciolto in tutti prodotti consumati dall'uomo. Per questo motivo, qualora lo stomaco – che deve digerire il «tartaro» – sia sufficientemente “forte”, questo prodotto verrà eliminato dagli escrementi e dalla urina. In modo contrario, ovvero in presenza di uno stomaco “debole”, la sostanza tartarica si depositerà nei reni o nella vescica, producendo calcoli (14). Dunque, il «tartaro» appare come prodotto di un processo intimamente legato all'organo della digestione, che avviene nello stomaco. Ancora, nella teoria di Paracelso diverse parti dell'organismo comportano l'esistenza di varie forme di «tartaro», differenti a seconda dell'origine. Così, con la prima digestione nel cavo orale si producono «tartari» che possono colpire i denti. La seconda digestione nello stomaco, dove avviene un certo tipo di processo chimico – che agisce sul cibo proveniente dall'esterno – rilascia uno specifico «tartaro» che si diffonde sulla mucosa gastrica, provocando bruciore, pesantezza, compressioni e «tormenti». E così, il «tartaro» può svilupparsi in altri organi, come polmone, rene, cervello o cuore, poiché ciascuno di questi seleziona una porzione specifica del bolo alimentare: dunque, ogni organo ha il suo “personale” stomaco. Allo stesso modo, sciatica, artrite e gotta sono manifestazioni tartariche di digestioni specifiche, che si verificano nei muscoli e nei nervi. In questo modo, la teoria tradizionale secondo la quale la causa della podagra era dovuta al liquido catarrale corrosivo distillato dal cervello, che attraverso i forami alla base del cranio giungeva ai vari organi del corpo umano, veniva sostituita con Paracelso da una teoria elettivamente “chimica” (15).

Tuttavia, sul vero apporto alla conoscenza della malattia da parte di Paracelso, le opinioni sono piuttosto discordanti. Ange-Pierre Léca afferma infatti che «per quanto concerne la medicina e in particolare la gotta, che fu uno dei suoi temi prediletti [di Paracelso], bisogna riconoscere che il suo contributo è quasi nullo» (16). Contrariamente a quanto appena espresso, secondo il nostro parere a Paracelso va il merito di aver creato una sorta di «teoria della gotta» e di aver definito sotto vari aspetti l'«acqua delle giunture [aqua articularum]», più comunemente conosciuto come liquido sinoviale (17). Infatti, di questo ultimo, nella sua *Opera Omnia*, si offre una descrizione formale molto accurata: «la sinovia [il liquido sinoviale] è una parte nobilissima del corpo, delicata, pura, bianca, trasparente, dolce sale disciolto, e un umore naturale, o liquido in tutte le giunture delle membra, come l'albumine delle uova, e in tale materia trasparente, se si genera il tartaro a causa del sale disciolto, che talvolta si è coagulato in se stesso, nasce la gotta» (18).

D'altro canto, riguardo la terapia da seguire per trattare la podagra, Paracelso fornisce la ricetta di un «unguentum sympathicum» basate su alcune formule alchemiche, ma la cui inquietante e bizzarra narrazione merita di essere qui riportata, come pure i singoli amuleti impiegati dall'autore nella cura di varie malattie, compresa la gotta (Figura 1). Innanzitutto, Paracelso consigliava di conservare il sangue di un paziente che fosse affetto da podagra, in quanto poteva essere utile per curare altri malati con questa affezione; infatti, egli suggeriva di versare una piccola quantità di esso in una casseruola



HOME



APERTURA



INDICE

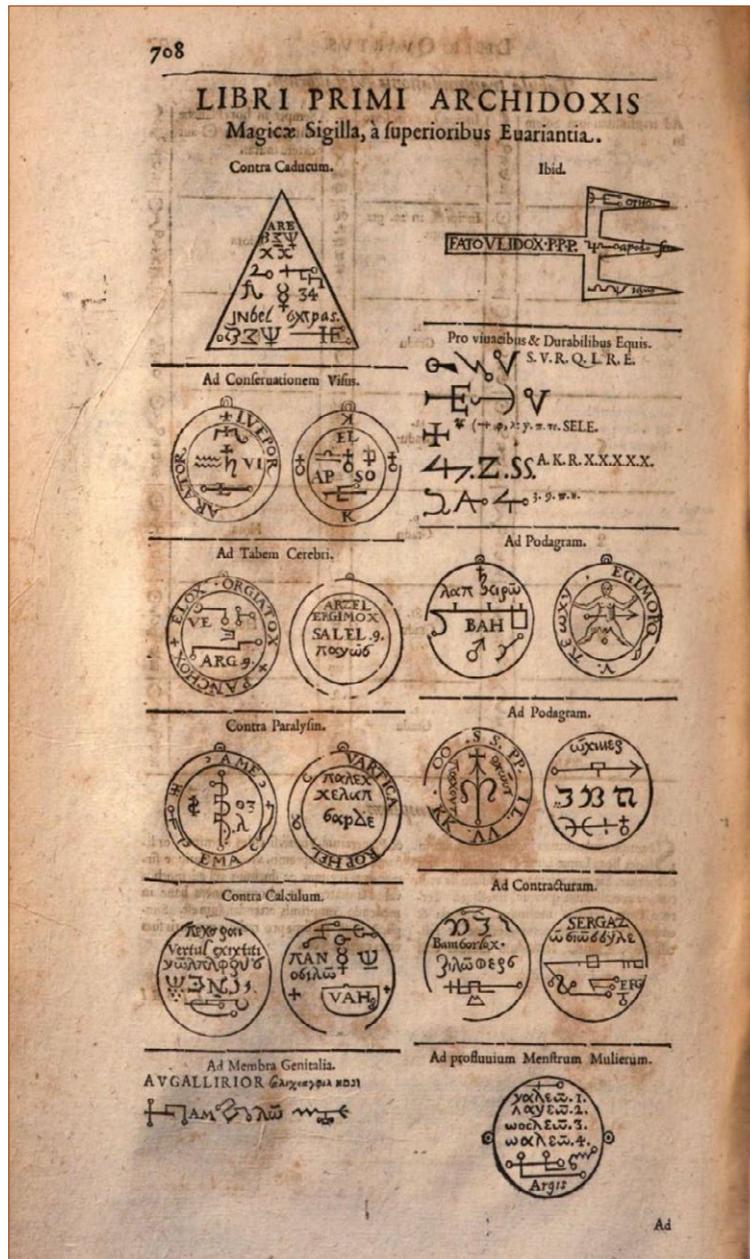


Figura 1
 Amuleti proposti da Paracelso per la cura di varie malattie, compresa la podagra. (da Philippi Theotrasti Paracelsi Medici et Philosophi Archidoxis Magicae, libri VII).

con acqua bollente, a cui si doveva aggiungere, fra gli altri ingredienti, sapone veneziano, grasso di orso e succo di midollo osseo di toro. Il tutto doveva essere in un liquido, simile all'olio, che doveva essere applicato una volta alla settimana, con la luna piena, nella pianta del piede del paziente facendo una piccola incisione. Il rimedio dava effetti positivi in nove settimane e l'unguento in eccesso poteva essere conservato in luogo fresco fino a dieci anni (19). Paracelso, forse consapevole degli scarsi risultati di questi consigli, comunque affermava che «la vera cura [della podagra] non è stata ancora scoperta e chiarita» ma che «il farmaco che può ottenere il controllo del «tartaro» è lo stesso che ottiene il controllo della podagra [...]. Se succede allora che non siete in grado di guarire e portare via il «tartaro», non sarete in grado di guarire questo



HOME



APERTURA



INDICE

[tipo di] podagra». Motivo per cui «nei vostri libri [la podagra appare sempre] come incurabile, e perché in quei libri conserva la caratterizzazione: *Podagra est Morbus incurabilis*» (20).

In conclusione, Paracelso ha avuto un impatto dirompente sulla tradizione medica, aprendo una nuova finestra, quella della chimica, sulle certezze – fino ad allora mai messe in discussione - della dottrina degli umori risalente a Ippocrate. Si dovranno aspettare i suoi successori, in particolare Jean Baptiste Van Helmont (1580-1644), affinché l'osservazione della Natura da parte del medico e lo sviluppo di un approccio pienamente scientifico cambino il mondo della medicina tradizionale, affermando i principi della moderna patologia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Laín Entralgo P. Noticias sobre Paracelso. Barcelona, Publicaciones Médicas Biohorm, 1968.
2. Rodriguez Campos W. Juan Ecolampadio (1482-1531). La reforma protestante en Basilea, Miscelánea Comillas. 2009; 67(131): 571-577.
3. Esteva de Sagra J. Paracélsica. Alquimia, magia y medicamentos. Offarm: Farmacia y Sociedad. 2007; 26:108-14.
4. Pagel W, Rattansi P. Vesalius and Paracelsus. Med Hist. 1964; 8: 309-328.
5. Pagel W. Paracelsus. An introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance. Basle, Karger, 1982.
6. Paracelso AFTBH. Obras completas (Opera Omnia), traducción, estudio preliminar y anotaciones de Estanislao Lluesma-Uranga, Sevilla 1992: 315 e ss.
7. Una traduzione italiana del *De Matrice* in Paracelso, De matrice. Trattato sulle cause e origini di tutte le malattie delle donne, a cura di Nuti CG, Trattato sulle cause e origini di tutte le malattie delle donne, Quarto Inferiore, OM Editore, 2017.
8. Per le due citazioni, Paracelso AFTBH, Obras completas (Opera Omnia), traducción, estudio preliminar y anotaciones de Estanislao Lluesma-Uranga, Sevilla 1992: 323.
9. Paracelsus (Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493–1541). Essential Theoretical Writings. Edited and translated with a commentary and introduction by Andrew Weeks, Leiden-Boston, Brill-Aries Book Series. 2008.
10. Paracelsus (Theophrastus Philippus Bombastus von Hohenheim). Opera Omnia medico-chemico chirurgica, tribus voluminibus comprehensa. Editio novissima et emendatissima, ad Germanica & Latina exemplaria accuratissime collata: Variis tractatibus & opusculis summa hinc inde diligentia conquisitis, ut in Voluminis Primi Praefatione indicatur, locupletata: Indicibusque; exactissimis instructa. 2 voll., Genevae, sumptibus Ioan. Anonij & Samuelis De Tourne, 1658. *D'ora in poi, tutte le citazioni del testo seguono la presente edizione.*
11. In tutto il testo *podagra*, *chiragra* (gota alle mani), *gonagra* (gota al ginocchio) e *gutta* sono usati praticamente come sinonimi: Aur. Philip. Theoph. Paracelsi... Opera Omnia, vol. I: 612 «In effetti alla gotta vengono dati molti nomi, che però non derivano dalla causa e dalla natura della malattia stessa, ma dal suo luogo o sede. Non fa alcuna differenza qualunque sia il nome mantenuto. Perché questo definisce almeno il luogo dell'affetto e non fornisce altre informazioni. Il nome della malattia gemella è sinovia. Per questo viene preso dalla causa della malattia». [*Podagrae nomina quidem multa induntur, quae tamen non ex ipsius morbi causa ac natura desumuntur, sed ab eius loco vel sede. Nihil ergo interest, quodcunque nomen retineatur. Nam id saltem locum affectum definit, nec aliam ullam notitiam confert. Geminum vero morbi nomen synovia. Hoc enim ex morbi causa desumitur*].
12. Hartmann F. Il mondo magico di Paracelso. Roma, Edizioni Mediterranee, 1982; 40.
13. Per un quadro generale della gotta nella storia, si veda Pasero G, Marson P. Piccola Storia delle Malattie Reumatiche, Edizioni Clinical and Experimental Rheumatology, 2006; 135-145.
14. Antonello A, Ripa Bonati M, D'Angelo A, Gambaro G, Calò L, Bonfante L. Gotta e rene tra XVII e XIX secolo. Reumatismo. 2002; 54: 165-171.
15. Vitoria Ortiz M. Evolución histórica de la gota: de la podagra a las síntesis de



HOME



APERTURA



INDICE

- las purinas. Bilbao, Real Acadewmia del Pais Vasco. 1981.
16. Léca A. P. Storia illustrata della reumatologia. Milano, Editiemme, 1989: 71.
17. Marson P. Il liquido sinoviale attraverso i secoli. *Reumatismo*. 2003; 55: 270-283.
18. Aur. Philip. Theoph. Paracelsi... Opera Omnia, vol. I. «*Synovia est pars corporis nobilissima, subtilis, pura, alba, perspicua, sal resolutum dulce, et humor naturalis, seu liquor in omnibus iuncturis membrorum instar albuminis ovorum, in qua perspicua materia si generetur Tartarus, ob sal resolutum, quod habet in se quandoque coagulatum, oritur inde podagra*».
19. Aur. Philip. Theoph. Paracelsi... Opera Omnia, vol. II. «*Unguentum sympathicum ad podagram. Quod si homini, hoc morbo laboranti, vel sanguinem miseris, vel cucurbitas affixeris sanguinem emissum, ipso inscio, asserva, ut nesciat, quem in usum id facias. huns vice tertia destilla igne lento, aut Balneo aquae. Huius aqua quibus adde, adipis humani olei rosat saponis venetiani tenuissime liquati, adipus ursini, succi sedi maioris medullae tauri mixtim omnia inde in cacabum cupreum, coque sensim, donec crassitiem pultis adipiscantur, agita continenter admota*
- spatha. Si unguenti crassitiem accepit, coctionis satis est. Postea singulis septimanis semel augescente Luna scapello aegrim plantam, & ubi podagram sustinet, vulnora & in loco calido vulnusculis unguentum illine. Sic fiet, ut novem septimanarum spatio podagra expugnetur. uguentum hoc, quo evadit vetustius, eo sit praestantius. Integris viribus durat 10 annis si in loco frigido asservetur*».
20. «*In aqua articularum similis etiam digestio est, quemadmodum de caeteris dictum est, in quibus tartarus separatus est, & peculiare morbos creat. Ia vero aqua articularum nobilissima pars corporist est & sensus acutissimi, ita, ut omnium minime pati ac tolerate possit. Huius tartari excrementum duplex est: unum est liquor alterum coagulatum est. Omnium primo liquor existit: qui longo temporis successu spiritu salis coagulatur in ipsius formam, pro natura eius. Haec natura diligenter notanda est. Haec natura diligenter notanda est. Multae enim podagrae, chiragrae, ac gonagrae reperiuntur, cum hoc tartari liquore permixtae, quarum cura debita nondum inventa ac manifestata est. Nec enim tartarum noverunt: unde curam eorum mancarn esse oportet. Huius podagram aiunt esse incurabilem*».



HOME



APERTURA



INDICE

Madame de Sevigné.

La prima fibromialgica della storia?

Alessio Economou¹, Serena Guiducci², Leonardo Punzi³

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze;

²S.O.D. di Reumatologia; Dipartimento di Biomedicina; AOU Careggi, Firenze;

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



HOME



APERTURA



INDICE

Il nome di Marie de Rabutin-Chantal, Marchesa De Sevigné, evoca nelle menti dei bibliofili più appassionati la figura di una donna affascinante e per certi versi innovativa nel tema delle arti letterarie, ma essa rappresenta sicuramente anche un'incognita, qualora si volesse incasellarla in una delle tante categorie con le quali la scienza medica tenta di spiegare le affezioni del genere umano passate e presenti.

Con questo lavoro proveremo a portare un contributo alla discussione, sperando, non solo di leggere i suoi “malanni” in chiave moderna, ma anche di mantenere vivo l'interesse attorno a una delle figure più stimolanti del suo tempo.



■ LA VITA, LE LETTERE E I “REUMATISMI”

Madame de Sevigné nacque a Parigi il 5 febbraio 1626, in una stimata famiglia che annoverava al suo interno, una santa (la nonna, Giovanna de Chantal), membri della nobiltà di spada della Borgogna ed esponenti della nascente borghesia finanziaria.

Avendo già perso a 10 anni entrambi i genitori e i nonni materni, fu allevata dallo zio materno, Cristophe de Coulanges, abate di Livry, che si preoccupò di darle, come dote futura, solide basi culturali e amore per le arti.

In un'epoca in cui i matrimoni erano “affari di famiglia”, Marie andò in sposa a Henri de Sevigné, rampollo di un'illustre casata bretone. Dalla loro unione nacquero Françoise-Marguerite (1646) e Charles (1648). Il rapporto coniugale si rivelò di breve durata; alla vigilia del venticinquesimo compleanno di lei, Henri de Sevigné andò incontro al suo destino in un duello mortale.

Con i debiti del defunto marito da saldare, Madame de Sevigné decise di far crescere i due figli presso i possedimenti del marito in Bretagna, seguendo da vicino la loro formazione.

All'avvicinarsi della maggiore età della figlia e del suo ingresso in società, nel 1663 il nucleo familiare fece ritorno a Parigi.

Qui Madame de Sevigné, che non aveva mai perso i contatti con la Capitale, si lasciò trasportare da un mondo fatto di balli, ricevimenti e discussioni nei più ricercati salotti parigini, dei quali divenne presto una delle principali animatrici. La sua cerchia annoverava personalità quali Madame de La Fayette, il Cardinale de Retz, il celebre favolista La Fontaine, ma anche uomini di governo come il sovrintendente alle finanze Nicholas Fouquet, a cui Madame

Indirizzo per la corrispondenza:

A. Economou
alessio.economou@gmail.com

de Sevigné non fece mai mancare il sostegno e l'amicizia, anche quando questi venne imprigionato per malversazioni.

Nel 1669 la Marchesa, sfruttando i suoi buoni uffici, acconsentì a far sposare la figlia Françoise-Marguerite con il Conte di Grignan, vedovo due volte e con due figli a carico.

La nomina di questi a Luogotenente del Re in Provenza nel 1671 e la conseguente necessità di allontanarsi con la moglie da Parigi, sarà causa di grandi sofferenze per Madame de Sevigné (*“Trovai aperte, ahimè, le porte di questa stanza dove entravo sempre; ma vidi tutto vuoto, tutto in disordine... Capite bene tutto quel che ho sofferto?”* - 6 febbraio 1971) (1). Da questo triste evento nasce tuttavia la postuma fortuna letteraria della Sevigné che, per mantenere vivo il rapporto con la figlia e desiderosa di raccontare gli avvenimenti della Parigi del tempo, intraprese con questa una fitta corrispondenza. La figlia per la verità rispondeva tiepidamente all'affetto materno, in quanto creatura *“pigra, svagata, dalle reazioni lente”*, per stessa ammissione della madre.

Nelle lettere alla figlia sono riportate le dicerie della cerchia dei fedelissimi ma non mancano anche argomenti più *“elevati”* negli scambi con altri corrispondenti, come ad esempio con il cugino Roger de Bussy-Rabutin (2).

Le lettere rivestono quindi un'importanza fondamentale nel tracciare il ritratto biografico della Marchesa, i suoi contatti, gli spostamenti, e le preoccupazioni per i rischi finanziari dovuti alla dissennata amministrazione del figlio Charles e dei coniugi Grignan, malati di *grandeur*.

In una rappresentazione così completa, non potevano mancare i riferimenti ai propri malanni, ma soprattutto a quelli altrui; essa fu particolarmente precisa e solerte nel descriverne caratteri e sintomi, oltre che nel suggerire possibili cure, spesso in contrasto con quanto indicato dai medici del tempo. È importante sottolineare come nel XVI secolo, la dottrina galenica fosse entrata in crisi di fronte alla riscoperta di Paracelso e delle invenzioni alchemiche, trovandosi in particolare a dare battaglia su un ambito, il termalismo, che in tutta Europa stava attraversando il suo rinascimento (3).

In merito alla salute della Marchesa, sappiamo che nel 1676, all'età di 50 anni, soffrì di un primo *“attacco reumatico”* che la rese incapace di piegare le dita e di poter continuare la sua attività epistolare. Decise di recarsi per un periodo a *“prendere le acque”* a Vichy, come era in voga tra la nobiltà francese del tempo; tale istituzione termale era infatti considerata *“specializzata”* nella gestione di dolori muscolo-scheletrici e disfunzioni neurologiche.

La sua testimonianza ivi rappresenta un vivido reportage dei soggiorni termali del tempo, ben lontani dalle moderne *“Salus per Aquam”* (SpA). In tali luoghi tutto si svolgeva secondo rigidi rituali (*“Giriamo, andiamo, veniamo, camminiamo, ascoltiamo la messa, diamo le acque, parliamo in confidenza del modo in cui le rendiamo”*) dettati dall'intendente medico responsabile.

Dopo essere tornata a Vichy nel 1677, si recò poi ultrasessantenne a Bourbon-l'Archambault, un altro famoso centro termale di cui era intendente Charles Delorme, medico di corte di Gastone d'Orleans e Luigi XIII. Il professionista propugnava instancabilmente l'accesso alle cure termali come *“medicina universalis”* da affiancare, nei periodi di pausa, ai prodotti della farmacopea del tempo quali intrugli a base di antimonio (*“per purgare con sufficiente vigore dall'alto in basso tutti i mali umori”*), prodotti opoterapeutici come il brodo di vipere (che *“... tonificano il sangue e lo depurano, rinfrescano, anziché riscaldare e asciugare”*) oppure rimedi a base di erbe vegetali quali l'Acqua di Ungheria (miscela di alcol e rosmarino), che aveva dimostrato una sua valenza nel contrastare i dolori reumatici (4).



HOME



APERTURA



INDICE

Mutate numerose esperienze di cura, Madame de Sevigné sembra, con il passare degli anni, eleggersi ad autentica “autorità” tra i membri della sua cerchia, disposta a dispensar consigli, facendo trasparire non poco scetticismo per la scienza medica del tempo ed i suoi rappresentanti ufficiali. Tuttavia la spiccata curiosità della Marchesa verso le patologie e l’arte medicamentosa, tangibile dalla mole epistolare di cui disponiamo, ci permettono oggi, a distanza di secoli, di affrontare il quesito posto a titolo di questo scritto: possiamo considerare Madame de Sevigné come la prima paziente fibromialgica della storia?

■ MADAME DE SEVIGNÉ E LA SINDROME FIBROMIALGICA: UNA STORIA POSSIBILE?

La Sindrome Fibromialgica è una condizione caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso, associato a manifestazioni extra-articolari tra le quali: fatigue cronica, disturbi del sonno, deflessione timica, disfunzioni cognitive e alterazioni dell’alvo. Nonostante il crescente interesse della comunità scientifica, ancora non disponiamo di test laboratoristici o radiologici validati a sostegno diagnostico, per cui la Sindrome Fibromialgica resta oggi un inquadramento di esclusione.

Se quanto detto da una parte ci avvantaggia nel nostro compito, non essendo richieste complicate analisi di paleopatologia, d’altro canto risulterà evidente come la poliedricità della Sindrome Fibromialgica renda complessa l’acquisizione di elementi dirimenti attraverso le trattazioni giornalistiche-sanitarie della Marchesa, guidate più dal suo “gusto per l’eloquio su carta” che da qualcosa di vagamente simile all’intento di una raccolta anamnestica.

Tuttavia, dall’analisi dei suoi scritti, un aspetto appare chiaro: Madame de Sevigné per tutta la vita e fino a tarda età, mantenne una predisposizione all’esercizio fisico, che per una nobildonna del tempo consisteva in lunghe passeggiate nei boschi, atte alla riflessione, con la compagnia esclusiva del suo bastone e del servo Louison.

La sua tensione peripatetica permaneva anche nei momenti di maggior fragilità in termini di salute, come nel periodo trascorso a Vichy nel 1676, dove le passeggiate, inframmezzate da docce termali e idratazione con acque sulfuree, coprivano buon parte della giornata, mentre la sera partecipava entusiasta alla *Bourrée* dell’*Auvergne*, danza proposta dai contadini locali per intrattenere gli ospiti.

Inoltre per giungere a Vichy da Parigi, a causa delle condizioni meteo avverse, per brevi tratti la Marchesa dovette persino procedere a piedi, destando forse qualche perplessità in chi era abituato all’avvento di pazienti estremamente defedati (“*Ci sono persone qui, storpi e mezzi morti, che cercano aiuto nel calore bollente di questi pozzi...un numero infinito di avanzi o minacce di apoplezia*”).

Al contrario, i riferimenti ai disturbi del sonno non mancano: dalle preoccupazioni per chi è troppo duro con i suoi difetti (“*seno quest’ingiustizia, e dormo male*” - Agosto 1678), all’essenza d’urina, rimedio per mettere a sopire i pensieri che le “*bollivano in testa la notte*”. Nulla tra i suoi patimenti poté eguagliare il distacco dalla figlia del 1671: nella lettera del 16 febbraio il dolore appare vivido e lacerante (“*sembrava che mi venissero strappati il cuore e l’anima*”), in compagnia delle fidate amiche come Madame de Housset (“*ho trascorso lì cinque ore senza smettere di singhiozzare*”) e nella solitudine domestica (“*capisci quanto ho sofferto? I risvegli della notte erano bui, e al mattino non avevo fatto un passo avanti per il resto della mia mente*”).

Sul vissuto di un’orfana, la separazione dalla figlia costituì per la Marchesa un fattore determinante l’esacerbarsi di un temperamento ansioso, sostenuto



HOME



APERTURA



INDICE

da uno sfondo umorale pessimistico, che si manterrà nel corso degli anni, nutrito dalle preoccupazioni per le sorti dei figli, dai lutti, e da timori abbandonici legati alle fasi di separazione e ricongiungimento. Numerose infatti saranno le affezioni per le partenze della Contessa di Grignan verso la Provenza (*“rimpiango tutti i giorni che passano, e s’inseguono senza che io sia con voi”* - 13 novembre 1675), i pensieri per l’ostentazione forsennata dei Grignan (*“Non ho parole per dirvi ciò che penso, il mio cuore è troppo angosciato”*), le preoccupazioni finanziarie per il figlio Charles con le sue inclinazioni spenderecce, o le perdite di amici cari come François de La Rochefoucauld, autore delle famose *“Massime”*.

Tuttavia, dall’analisi delle lettere di Madame de Sevigné, non vi è inclinazione ad abbandonarsi a pensieri tristi (*“poiché non mi lascio mai andare volontariamente a queste tristi meditazioni: esse si trovano naturalmente nel mio cuore”*), né emerge una riconosciuta correlazione con i suoi reumatismi, sempre però con un’idea alla Grande Livellatrice sullo sfondo.

L’antidoto elaborato da Madame de Sevigné fu la scrittura; in un mondo ancora lontano dalla circolazione della carta stampata, ella attingeva energie da una sorta di Medicina Narrativa, che già compare nella pratica clinica odierna accanto alle terapie più tradizionali per la Sindrome Fibromialgica. E fa sorridere l’intuizione di Émilie de Hesse di regalarle un cagnolino (*“Non mi sono affezionata ad esso, ma vedo che comincia ad amarmi ... temo di soccombere”*) poiché il pensiero corre veloce agli interventi assistiti con animali.

Ma da quali *“reumatismi”* era dunque colpita?

La Marchesa in realtà, a parte qualche sporadico dolorino, ebbe una salute di ferro fino alla soglia dei 50 anni quando, agli inizi del 1676, sperimentò dapprima un tremendo torcicollo, seguito, il 12 gennaio, da febbre e da dolori che interessarono progressivamente, senza una specifica gerarchia, piedi, gambe, mani e braccia. Su consiglio di un medico di Vitré, in Bretagna, dove si trovava a soggiornare, si sottopose inizialmente a salassi agli arti inferiori e le vennero adagiati unguenti sulle articolazioni colpite. Già il 2 febbraio la Marchesa comunicava alla figlia i suoi miglioramenti (riguardo al reumatismo dirà: *“ne ho un grande rispetto, ha un suo inizio, una sua crescita, un suo periodo e una sua fine”*) ma le mani, essendo ancora gonfie, si rifiutavano di collaborare alla stesura di altre lettere. Il 22 marzo Madame de Sevigné, ancora preda dei dolori, dovette servirsi di una segretaria per scrivere e sappiamo che intraprese ogni sorta di rimedi, tra cui prodotti purganti a base di Antimonio. Ad inizio maggio la situazione appariva in peggioramento (*“Le mie mani non si chiudono; Ho dolori alle ginocchia, alle spalle, e mi sento ancora così piena di sierosità”*), da qui la decisione di recarsi a Vichy (*“tutte le mie sierosità vengono così direttamente dal calore delle mie viscere, dopo che Vichy le avrà consumate, mi rinfrescheranno”*). Lì, sottoponendosi a sedute di docce termali, ottenne beneficio in particolare sui dolori alle ginocchia ma scarsamente sulla rigidità e sul gonfiore delle mani. Una volta tornata a Parigi la Marchesa riprese quindi a sottoporsi ad ogni tipo di trattamento empirico ed intraprese un nuovo viaggio a Vichy nel settembre 1677 (che tuttavia si rivelerà meno efficace del primo). Non mancò di accennare nel frattempo ad un dolore alla milza che le rendeva il respiro affannoso.

La prima lettera in cui la Marchesa fa riferimento ad un ritrovato stato di benessere è distante nel tempo, datata 10 gennaio 1680 (*“La mia salute è perfetta, vi ho detto come mi ero purgata meravigliosamente ... Quanto alle mie mani, credo che siano guarite”*) (5).

Da lì in poi, nelle lettere, comparirà un effluvio descrittivo di stati di malattia (perlopiù dei suoi fedelissimi), di opzioni terapeutiche (principalmente



HOME



APERTURA



INDICE

sue) e di raccomandazioni alla figlia prediletta. I “reumatismi” continueranno in varia misura a perseguirla ed il vaiolo metterà la parola fine ad una condizione di salute già provata dall’anzianità.

■ MADAME DE SEVIGNÉ: DA UNA RISPOSTA, DUE DOMANDE

Come si può evincere da quanto descritto, Madame de Sevigné non rientra appieno nel modello classico di paziente Fibromialgica, sia per quanto riguarda la caratterizzazione dei dolori muscolo-scheletrici, sia nell’ambito degli altri domini di malattia.

In passato sono state formulate infatti varie diagnosi alternative e, tra le più discusse, risalta l’ipotesi di una possibile Artrite Reumatoide (6). L’AR, a differenza delle spondiloartriti sieronegative, è poco “presente” nella letteratura e nelle arti visive del passato e la descrizione dei dolori di Madame de Sevigné non ricorda i drammi che dovette sopportare l’imperatore Costantino IX Monomaco secondo la biografia di Michele Psello (7). Non si rilevano tracce di deformità articolari nei ritratti della Marchesa, non che possano vagamente somigliare alle tumefazioni delle metacarpo-falangee e delle interfalangee prossimali della mano della serva ritratta ne “La Famiglia dell’Artista” di Jacob Jordaens del 1620-22.

Esplorando altre possibili diagnosi, ipotizziamo di poter escludere la malattia di Lyme (Madame de Sevigné amava fare lunghe passeggiate nei boschi ma l’esordio dei sintomi è in inverno, periodo di quiescenza per le zecche), e respingere l’idea di un reumatismo palindromico (vi è un chiaro riferimento ad episodi febbrili), mentre appare forse più credibile un quadro simil poli-mialgico, in considerazione dell’esordio a livello cervicale, della presenza di fenomeni infiammatori articolari con sintomi sistemici associati, e del decorso favorevole. Meno probabile invece risulterebbe sostenere un quadro di connettivite all’esordio, non trovando alcun riferimento a mani che cambiano colore con il freddo o lesioni trofiche digitali.

Sulla base di quanto illustrato appare chiaro che siamo di fronte ad un caso di non univoca interpretazione. Ridurre la diagnosi ad una singola entità nosologica, per quanto appagante clinicamente, non renderebbe merito all’assenza di un’indagine storica accurata e ad un’auspicabile approfondimento in tal senso. Perciò, “rubando” una dizione cara al Prof. Pasero, recentemente scomparso, appassionato studioso della Sindrome Fibromialgica, la diagnosi di Madame de Sevigné sebbene non definita, sulla base del profilo tracciato, potrebbe indubbiamente inquadarsi nell’essenza di una “personalità periartritica”.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Tratto da “Lettres” di Madame de Sevigné, edizione francese, febbraio 1978.
2. Bradford G. Portrait of a Lady: Madame de Sévigné. The Sewanee Review. 1915 vol. 23, no. 1: 36-48.
3. Brockliss LW. The development of the spa in seventeenth-century France. Med Hist Suppl. 1990; (10): 23-47.
4. Dillemann G, Lemay R. Les médicaments de Madame de Sévigné. In: Revue d’histoire de la pharmacie, 54^e année, n°189. 1966; 97-110.
5. Tratto da “Le consultations de Madame de Sévigné” di P. Menière, 1862.
6. Buchanan WW, Kean WF. Rheumatoid arthritis: beyond the lymphocyte. J Rheumatol. 2001; 28 (4): 691-693.
7. Caughey DE. The arthritis of Constantine IX. Ann Rheum Dis. 1974; 33 (1): 77-80.



HOME



APERTURA



INDICE

Conversazioni sui Padri della Reumatologia italiana

**Alarico Ariani¹, Alberto Perez Negrete², Chiara Castellani^{2,3},
Alessio Economou⁴, Leonardo Punzi²**

¹Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia;

³Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma;

⁴Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze



HOME



APERTURA



INDICE

La Reumatologia è una disciplina clinica i cui confini di interesse non sono immediatamente desumibili dal nome. Nel corso degli anni molti esperti li hanno definiti in modo se non univoco, quantomeno largamente condiviso. L'identificazione delle patologie di pertinenza reumatologica ha portato vari medici con formazione diversa a sviluppare un percorso comune. Lo sviluppo della Reumatologia è stato possibile anche dalla confluenza nella disciplina di specialisti e studiosi con provenienza culturale e forma mentis estremamente diverse, non solo per la varietà delle "scuole accademiche" di provenienza, ma anche per il modo di affrontare le patologie di maggior interesse.

In Italia questo processo, iniziato a cavallo della Seconda Guerra Mondiale, ha coinvolto molte figure universitarie e ospedaliere la cui influenza è ancora ravvisabile a distanza di anni. Se si vuole comprendere come dal brodo primordiale di medici dalla formazione ed interessi molto eterogenei sia emersa la Reumatologia, non si può fare a meno di considerare le biografie di coloro che per primi si definirono reumatologi.

Il progetto sui Principali Artefici della Reumatologia Italiana (PAAdRI) promosso dal'Istituto di Storia della Reumatologia, mira a ricostruire le traiettorie di coloro che hanno retto le prime cattedre e reparti di Reumatologia formando i primi specialisti. Attraverso la consultazione di archivi istituzionali ed interviste a "memorie storiche" della disciplina si effettuerà una disamina dei fattori eteronomi che hanno favorito alcune "scuole" (intese come gruppi di medici che condividono medesime linee di ricerca ed impostazioni metodologiche) definito gli ambiti di interesse della disciplina e delineato l'identità scientifico-professionale dei reumatologi contemporanei.

La prima figura presa in considerazione dal progetto PAAdRI è quella del professor Giampiero Pasero, capostipite della "Scuola Pisana" che ha formato numerosi specialisti Reumatologi tra cui più di una dozzina di Professori e Primari.

Giampiero Candido Eugenio Pasero nasce a Lucca nel maggio 1928. Al termine della Seconda Guerra Mondiale, seguendo l'esempio del padre Costantino, intraprende gli studi di Medicina e Chirurgia presso l'Ateneo di Firenze. Nel luglio 1951 si laurea con il massimo dei voti discutendo una tesi sul "Ganglioneuroma del glomo carotideo e gli acidi nucleici nella citologia dei tumori glomici", svolta nell'Istituto di Anatomia Patologica che frequentava dal 1949. Decide quindi di proseguire la carriera a Pisa ove in breve tempo si guadagna la stima di uno dei cattedratici più importanti ed influenti dell'Università Italiana, il prof. Gabriele Monasterio, allora ordinario di Patologia Me-

Indirizzo per la corrispondenza:

A. Ariani
alarico.ariani@unipr.it

dica e dopo poco di Clinica Medica. Questi, pochi anni dopo il loro incontro, in una relazione ai colleghi universitari scrive che il giovane Pasero aveva “una solida preparazione internistica ed una notevole chiarezza espositiva” associata ad una impostazione originale la quale gli aveva permesso di affermarsi brillantemente “come ricercatore ed insegnante nella Medicina Interna ed in particolare nella Reumatologia”. Entrato alla fine del 1951 con la qualifica di Assistente Volontario presso l’Istituto di Patologia Medica, nel volgere dei tre anni successivi diventa Assistente Straordinario e consegue (sempre a pieni voti) la specializzazione in “Malattie del Tubo Digerente, del Sangue e del Ricambio”. Nel 1955 passa sotto la Clinica Medica ove diventa Capo Reparto della Sezione Degenti Maschile ed assume in capo ad un anno la direzione dell’Ambulatorio delle Malattie Emorragiche. Parallelamente alla progressione nella carriera ospedaliera (Assistente Supplente nel 1956, Incaricato nel 1957 e di ruolo nel 1959), inizia il suo percorso di accademico conseguendo la Libera Docenza in Semeiotica Medica nel giugno 1959 ed in Patologia speciale medica e Metodologia Clinica nel 1963. In questi anni emergono chiaramente due delle caratteristiche principali del Professor Pasero: la eterogeneità degli interessi medico-scientifici e la passione per la didattica. La propensione alla trasmissione del sapere medico era emersa già nelle corsie durante i primi anni ma è solo dal 1959 che ha modo di tenere le esercitazioni per gli studenti di Medicina e Chirurgia e un corso per la Scuola di Cardio-Reumatologia nell’ambito della Clinica Medica. Queste incontri sono talmente tanto apprezzati dai discenti che saranno seguiti anche da studenti e specializzandi non tenuti all’obbligo di frequenza. Soprattutto in reparto teneva molto alla discussione dei casi al capezzale del paziente coinvolgendo l’uditorio (degenti inclusi!) con domande ed aneddoti. La dedizione all’insegnamento alle generazioni future di medici era tale da spingerlo a chiedere, quando oramai aveva smesso tutti gli incarichi universitari, di potere proseguire a tenere le esercitazioni per gli studenti di Medicina. La produzione scientifica dei primi anni di carriera risente molto dell’ambito lavorativo in cui si muoveva. Molte pubblicazioni (che come di costume diffuso all’epoca erano invariabilmente in italiano) vertevano sulle coagulopatie, malassorbimento intestinale e nefropatie. La qualità di alcuni di questi studi, penalizzati dalla loro diffusione per essere stati scritti in italiano come era di costume all’epoca, è però desumibile dai riconoscimenti “esteri” conseguiti. Lavori sulla dieta ipoproteica nei pazienti con nefropatia cronica lo porteranno ad essere invitato ad esporli oltreoceano alla Università di Mosca ed oltreoceano ove diverrà membro della New York Academy of Science. Nel mare magnum di argomenti trattati in questa prima fase, quelli più pacificamente riconducibili nell’ambito reumatologico sono incentrati sulla gotta, spondiloartrite sieronegative e “sierologia reumatoide”.

A metà degli anni 60 arrivano una serie di “promozioni sul campo” In particolare la nomina a Responsabile Assistente della Clinica Medica e la conferma della docenza di Semeiotica Medica (e poco più tardi in Patologia medica speciale e metodologia clinica) lo mettono in condizione di porre le basi di quella che diverrà la “Scuola Pisana” di Reumatologia. È, infatti, nei primi anni 70 che avviene il reclutamento e formazione della prima generazione di specialisti reumatologi. Non bisogna però pensare che tale processo sia stato pianificato o sia avvenuto sulla base di una logica “egemonica”. Il primo “storico” collaboratore, il (futuro) professor Stefano Bombardieri, lo incontrerà casualmente nel 1971, durante l’ingessato Congresso Europeo di Reumatologia svoltosi a Brighton. Fu però solo un paio di anni dopo che “il giovane professore pisano” al termine delle Giornate reumatologiche romane



HOME



APERTURA



INDICE

presso l'ospedale San Camillo convinse il Bombardieri a seguirlo a Pisa. A questi, di formazione abbastanza distante (se non complementare) sia per gli studi alla Cattolica di Roma sia per il lungo periodo di esperienza nella "Reumatologia Clinica" negli Stati Uniti, fu praticamente data carta bianca. Tale fiducia fu ben presto ripagata dallo sviluppo del "filone immunologico" (con particolare attenzione al LES) che negli anni successivi permetterà alla Scuola di distinguersi nel panorama italiano ed internazionale. L'atteggiamento "liberale" (o secondo i suoi allievi "democratico ante/anti-sessantottino") si estrinsecava anche nell'assecondare gli interessi dei propri specializzandi che venivano esortati a seguire patologie all'epoca ai margini (se non oltre i confini) della Reumatologia. Ecco quindi nascere e crescere l'interesse per la sindrome di Sjogren, la crioglobulinemia, la Sclerosi Sistemica con le sue manifestazioni polmonari e l'osteoporosi (rispettivamente seguite dal dott. Vitali, Prof. Ferri, e dott.ssa Di Munno). Il fiorire di ambulatori dedicati e dei conseguenti studi "pionieristici" su tali argomenti mettono in luce un'altra caratteristica del professor Pasero: l'impostazione internistica, o più propriamente olistica, che trasmetteva ai collaboratori e allievi. Non avendo una visione "predefinita" dal campo di pertinenza reumatologico, riteneva naturale che si spaziassero in qualsiasi ambito della medicina interna che fosse meno battuto dagli altri specialisti. D'altro canto vedeva la figura del reumatologo come elemento di "ponte" tra specialisti diversi. Una sorta di mediatore tra discipline mediche differenti e con compito di far sintesi e aver l'ultima parola sui casi clinici più complessi.

La ricca produzione scientifica che si delinea dagli anni 70 in poi ha caratteristiche diverse dalla precedente. Questo non solo per l'abbandono degli ambiti ematologici e gastroenterologici, ma anche per la stesura di lavori in lingua inglese, cosa che permise una amplissima diffusione degli studi. È da notare che i lavori in collaborazione con altri specialisti (cardiologi e pneumologi in primis) diventano sempre più comuni così come quelli in associazione con altri centri reumatologici in Italia. Il valore di questi ultimi non è solo scientifico ma anche storico, perché sono tra i primi "multi-centrici" modalità che in ambito reumatologico era stata sino allora poco familiare ai reumatologi italiani e non solo. Un ulteriore elemento di novità nel panorama italiano e riprova della mentalità aperta tipica della "Scuola Pisana" è la fondazione della rivista *Clinical Experimental Rheumatology*, prima rivista nazionale in lingua inglese ad argomento reumatologico.

La rapida espansione della "Scuola" pisana non distrae il prof. Pasero dalle lezioni di Reumatologia e metodologia clinica a studenti e specializzandi. Anche il rapporto con i propri collaboratori viene cementato da quotidiani incontri o passeggiate in cui si discetta di medicina, reumatologia ed altri argomenti non necessariamente correlati alla professione. Sono frequenti anche le cene fuori o gli inviti estesi al personale nella propria dimora. L'affetto per i suoi allievi lo porterà, dopo il pensionamento, a passare nella sua ex clinica solo per fare gli auguri di Buone Feste. La fiducia riposta nei suoi allievi è tale che volentieri delega gli aspetti più pratici ed organizzativi (ad esempio la gestione dei turni di guardia o ambulatori). Non è, infatti, nelle sue corde la cura dei particolari: preferisce di gran lunga aprire nuove strade e lasciare che gli allievi sviluppino organicamente l'idea. Probabilmente ciò deriva dalla forma mentis che era diffusa all'epoca in ambito medico: si dava maggior importanza alla idea e relativamente poco alla "arida" raccolta ed analisi dei dati clinici. Tuttavia non bisogna pensare che il prof. Pasero sottovalutasse le potenzialità della impostazione quantitativa che in quegli anni iniziava ad essere adottata dai ricercatori più giovani. Ne è la riprova l'adozione nei lavori scientifici del



HOME



APERTURA



INDICE

“metodo anglosassone” ed il suo incessante sforzo di modificare le dinamiche tipiche del mondo accademico dell’epoca. Assieme ad altri giovani professori emergenti (Tedesco, Pipitone, Marcolongo), si spese molto anche in seno al consiglio direttivo della SIR per modernizzare i congressi della Società Italiana di Reumatologia privilegiando le presentazioni dei dati da parte di giovani ricercato a discapito delle “ingessate” lezioni frontali che venivano solitamente tenute dagli esponenti della “vecchia guardia”

Negli anni 80 la nomina a direttore dell’Istituto di Patologia Generale e l’assegnazione della Cattedra da Ordinario di Patologia Speciale e Metodologia Clinica rendono, almeno in potenza, il professor Pasero, uno delle figure più influenti dell’Ateneo Pisano. Ma la scarsa propensione a farsi coinvolgere dai giochi politici dell’accademia gli farà avere un peso specifico molto inferiore a quello che gli si sarebbe potuto attribuire. Nel breve periodo questo atteggiamento ha fatto serpeggiare tra i suoi allievi il timore di essere scalzati, superati da altre figure con alle spalle un contesto più strutturato. Tuttavia a tali osservazioni il Professor Pasero rispondeva che era convinto (non fiducioso ma sicuro) che la bravura dei propri allievi e collaboratori fosse tale da non potere essere offuscata da alcuna logica diversa da quella del merito. Effettivamente nel lungo periodo, questa previsione si è rivelata corretta considerando che dalla Scuola di Pisa sono “usciti” almeno una mezza dozzina di Primari ed altrettanti Professori Ordinari.

Non bisogna credere che il percorso delineato sia stato scevro da difficoltà e periodi di crisi. Ad esempio nel 1972 la posizione da parte della direzione ospedaliera di spostare gli ambulatori, laboratorio e reparti ha messo a dura prova la tenuta del gruppo. Il prof. Pasero scrive nella sua relazione del triennio 1972-1975 che, venuto (temporaneamente) meno il laboratorio, il focus scientifico si è “per forza di cose” spostato su aspetti epidemiologici che tuttavia si rivelarono altrettanto stimolanti di quelli più prettamente sierologici. Altro periodo di crisi coincise con il confronto a livello nazionale con le altre realtà reumatologiche. La impostazione dialogante con le altre specialità ed il taglio “internistico” erano viste con scetticismo dalla maggior parte di quella classe reumatologica che si stava sempre più affrancando e differenziando dalla medicina interna. Inevitabilmente questa diffidenza aveva ricadute anche nei rapporti con gli “apicali” con le altre Scuole rendendo le collaborazioni più impegnative da mantenere. Questa situazione si andrà a stemperare nell’arco di quel ventennio in cui molti immunologi clinici entreranno nella SIR confluendo a pieno titolo nella comunità reumatologica italiana.

È proprio alla fine degli anni 80 che il Prof. Pasero prende una decisione molto sofferta ed apparentemente controproducente. Il contesto in cui matura è quello estremante favorevole accennato in precedenza: l’ordinariato di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica, l’affermarsi della Reumatologia come disciplina pienamente indipendente e la possibilità di indicare uno dei propri allievi anche per la cattedra di Immunologia Clinica. Una strategia egemonica avrebbe imposto l’occupazione delle tre posizioni tramite propri allievi riservando per sé la più prestigiosa. Tale ottica però non era nelle corde del prof. Pasero che valutava che non fossero ancora maturi i tempi per avere un ordinariato di Reumatologia (disciplina oramai affrancata ma ancora considerata, allora più di oggi, una cenerentola del corso di laurea di Medicina e Chirurgia). Con una decisione sofferta e che sapeva avrebbe deluso i suoi allievi si dimise da Ordinario di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica per aver, di contro, la possibilità che l’Ateneo creasse la cattedra da Ordinario di Reumatologia. Questa mossa, valutata oggi da coloro che all’epoca ne erano



HOME



APERTURA



INDICE

stati scossi, si è rivelata cruciale per il consolidamento della Reumatologia a Pisa e ha aperto la strada ad altre Cattedre da Ordinario in altre Università. Il sacrificare una posizione prestigiosa, il fronteggiare lo scontento degli allievi cui era legato da un rapporto di forte stima reciproca e la capacità di mettere le esigenze della disciplina davanti alle proprie, rendono conto dello spessore umano del personaggio.

A distanza di anni non si può negare che l'impronta del Prof. Pasero sia ancora evidente tanto nei suoi allievi (e negli allievi dei suoi stessi allievi) quanto nel "taglio internistico" che è tutt'ora caro a buona parte della Reumatologia italiana. Ed è forse qui l'insegnamento che si può trarre dalla carriera del Prof.: un rapporto continuo e diretto volto non solo a trasmettere nozioni di medicina ma anche calore umano così come un atteggiamento aperto alle novità e non incline alla settorializzazione può avere degli effetti positivi e duraturi sia su gruppi ristretti (i propri allievi che sentiranno di appartenere ad una scuola) che su tutta una comunità scientifica (e non) più ampia come quella rappresentata dai reumatologi italiani.

Si ringraziano l'Archivio generale dell'Università di Pisa che ha messo a disposizione il fascicolo docente del professor Pasero.

Gli autori sono riconoscenti al Prof. Bombardieri, il dott. Vitali ed il Prof. Ferri 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. Pasero.

[HOME](#)[APERTURA](#)[INDICE](#)

Veramente Svetonio ha mai definito la gotta “*morbus dominorum*”?

Ernesto Damiani¹, Francesco Maria Galassi², Martina Elice³

¹Dipartimento di Scienze biomediche, Università di Padova;

²Dipartimento di Antropologia, Facoltà di Biologia e Protezione ambientale,
Università di Lodz, 90-237, Lodz, Polonia;

³Dipartimento di Scienze Storiche, Geografiche e dell'Antichità, Università di Padova



HOME



APERTURA



INDICE

■ INTRODUZIONE

Uno degli errori più comuni nella ricerca storica è l'uso di informazioni tratte, cioè tramandate da un autore all'altro senza verificare le fonti. La letteratura medica moderna definisce la gotta “*morbus dominorum*”, in accordo con l'antica rappresentazione della *podagra* (termine greco per la gotta) come malattia dei ricchi golosi e libertini (1, 2). In alcuni lavori, la paternità dell'espressione è attribuita all'autore latino Gaio Svetonio Tranquillo (69 d.C. circa-dopo 122 d.C.) (3-7). Tuttavia, un'attenta ricerca condotta su diverse edizioni dell'opera di Svetonio non ha portato all'identificazione di uno specifico passaggio contenente tale detto. In questo studio, abbiamo investigato l'origine della frase *morbus dominorum* utilizzando le banche dati attualmente disponibili per le fonti latine dal periodo Classico fino all'Alto Medioevo. Inoltre, sono stati esaminati nella lingua originale i testi sulla gotta pubblicati a tutto il diciannovesimo secolo.

■ RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo sviluppo del concetto di «gotta dei ricchi» in età classica

Il concetto di «gotta del ricco»/della gotta come malattia dei ricchi era ampiamente diffuso nel mondo antico. Nella commedia *Tragodopodagra*, Luciano di Samosata (ca. 125-fine II d.C.) riporta un lungo elenco di importanti personaggi storici putativamente affetti da *podagra*, tra cui Priamo e Ulisse¹. La *podagra* è menzionata in molti passi del *Corpus Hippocraticum*, ma soprattutto negli *Aforismi*. L'Aforisma 28 dice: «Gli eunuchi non prendono la gotta, né diventano calvi». L'Aforisma 29 afferma: «Una donna non prende la gotta, se le mestruazioni non le sono cessate». Infine, l'Aforisma 30 recita: «un ragazzo non soffre di *podagra* prima di avere rapporti sessuali» (cfr. 8 per l'edizione italiana degli *Aforismi*), affermazione ribadita anche nel *Trattato delle predizioni coace* (XXIII, 21), dove è detto: «Avanti la pubertà non soffronsi le seguenti malattie: pleuritide, pneumonia, gotta... Prima della pubertà invero non

1. Luciano. La *tragopodagra*. Opere volgarizzate da Guglielmo Manzi. Losanna: 1819; vol. III, p. 590.

Indirizzo per la corrispondenza:

E. Damiani
ernesto.damiani@unipd.it

devesi temere veruna di siffatte malattie»². Tradizionalmente, questi aforismi sono interpretati come prova del legame causale stabilito da Ippocrate tra la podagra e uno stile di vita dissoluto. Tale interpretazione, tuttavia, sembra avere avuto origine dai commenti di Galeno di Pergamo (129-201 d.C.) (8) piuttosto che dal contenuto degli aforismi, i quali sembrano maggiormente suggerire modificazioni età-dipendenti del sistema endocrino (la menopausa delle donne, l'adolescenza dei maschi) oppure causate dalla castrazione (eunuchi). È interessante notare come queste antiche osservazioni abbiano trovato puntuale conferma nella letteratura medica odierna. Infatti, oggi si sa che le donne in età fertile sono protette dalla gotta grazie all'azione uricosurica degli estrogeni e che nei maschi i livelli sierici di acido urico aumentano gradualmente fino ai 12 anni, quando si stabiliscono le differenze tra i sessi (9). Analogamente, le osservazioni su pazienti affetti da carcinoma prostatico trattati con *androgen deprivation therapy* indicano una significativa riduzione dei livelli sierici di acido urico (10).

Nella Grecia classica, il primo a stabilire un chiaro nesso causale tra la podagra e la ricchezza fu il commediografo Aristofane (446-386 a.C.) nella commedia *Pluto* (388 a.C.), dal nome del dio greco della ricchezza, dove Aristofane fa dire a *Penia*, la Povertà, che «con Pluto arrivano gotta, pancia, sedere, un grasso indecente»³. Riferendosi alla parola ποδαγρώντες, lo scoliaste commentava: «perché così divengono i ricchi per il loro dolce vivere; perché podagra è segno di lascivia e di vita oziosa» (11).

Successivamente, l'epigrammista greco Edilo (282/281-243 a.C.) collegò la podagra a uno stile di vita scostumato, facendola discendere da Bacco e Afrodite: «Da Bacco che scioglie le sue membra e Afrodite che scioglie le sue membra, nasce una figlia che scioglie le sue membra: Podagra» (epigramma 11.414, 12) (traduzione italiana, 13). La divinizzazione della podagra è una fantasia artistica di Edilo, poiché è dubbio che l'Olimpo greco comprendesse una divinità *Podagra*. Anche Luciano di Samosata divinizzò la podagra, facendola però discendere dalla Erinni Megera e da Cocito, uno dei fiumi degli Inferi⁴.

Infine, il nesso causale tra la podagra e gli eccessi della tavola e del letto fu definitivamente stabilito dagli autori latini e greci di età imperiale. Aulo Cornelio Celso (25 a.C.-45 d.C.) scrisse che, nella podagra e nella chiragra (la gotta delle mani), «Venus semper inimica est» (*De Medicina*, 1.9.1, vedi ref. 14.). Successivamente, fu il turno di Lucio Annio Seneca (4 a.C.-65 d.C.) a scagliarsi violentemente contro le donne romane, colpevoli a suo dire di indulgere eccessivamente agli eccessi maschili, meritando così anche le loro malattie (*Epistulae morales ad Lucilium*, 95, 20-21, vedi ref. 15). In ambito greco, prima Stratone di Sardi (125-150 d.C.) indicò la sodomia come causa della gotta⁵ (*Ant. Path.*, 12.243, ref. 12), poi Galeno ribadì vigorosamente questi concetti nei suoi commenti ai già citati *Aforismi* di Ippocrate (n. 28, 29 e 30, ref. 8, pp. 125-129). Da quel momento in avanti, la dipendenza della

2. Levi MG. Opere compiute d'Ippocrate. Venezia: Antonelli, 1837, vol. 1, p. 651. I

3. Parodo, vv. 557-561, traduzione dal greco di Arnoldo Foà, *Plautus festival*, 2002,

4. «Oh tristo nome ed odioso agl'Iddii / Podagra, urlante figlia di Cocito, / Qual d'Inferno nel baratro più cupo / Megera furia partorì dal ventre», Luciano, op. cit, p. 581.

5. “If sodomy has destroyed me and because of this I suffer from gout, may Zeus turn me into a meat-hook”, Henriksen C. A commentary on Martial Epigrams book 9. Oxford University Press; 2012, p. 359, n. 4.



HOME



APERTURA



INDICE

gotta da uno stile di vita dissoluto divenne un luogo comune, perdurando in età moderna e contemporanea.

Veramente Svetonio ha coniato l'espressione *morbus dominorum*?

La ricerca dell'espressione “morb* domin*” condotta nel database dei testi latini (16) non ha evidenziato tale detto né nelle opere di Svetonio né in quelle di altri autori latini. Come prevedibile, oltre ai già citati Celso e Seneca, la parola *podagra* è stata evidenziata nei testi di altri autori latini come Gaio Valerio Catullo (ca 84–ca 54 a.C.) (*Carmina Catulli*, Liber I, 71), Publio Virgilio Marone (70–19 a.C.) (*Georgiche*, 3.299), Quinto Orazio Flacco (65–8 a.C.) (*Satire*, 1.9.32), Publio Ovidio Nasone (43 a.C.–17/18 d.C.) (*Epistula ex Ponto*, 1.3.23), Lucio Giunio Moderato Columella (4 d.C.–70 d.C.) (*De re rustica*, VIII, 3, 7) e molti altri tra cui Plinio il Vecchio (23 d.C.–79 d.C.) e Marco Valerio Marziale (38 o 41 d.C.–104 d.C.). Tra tutti, merita di essere ricordato Decimo Giulio Giovenale (ca 50/60 d.C.–dopo 127 d.C.), quando dice “*pauper locupletem optare podagram / nec dubitet Ladas*”⁶. Nessuno di questi autori, tuttavia, si è mai riferito alla podagra usando la frase *morbus dominorum*. Analogamente, tale espressione non compare nell'opera di Celio Aureliano (fine IV/inizi V d.C.), l'ultimo medico latino del periodo tardo-antico (17), o in quella di Isidoro di Siviglia (560–636 circa), il più influente autore della Medicina alto-medievale (18). Complessivamente, questi risultati dimostrano che l'origine del detto *morbus dominorum* non è rintracciabile nell'opera di Svetonio o di altro autore latino del periodo Classico, Tardo Antico o Medievale.

Quando è apparso il detto “*morbus dominorum*” nella letteratura sulla gotta?

Una ricerca con Google Libri ha dimostrato che il termine *morbus dominorum* comparve per la prima volta nel 1661 nel libro *Solatium Podagricorum*, un testo in tre volumi scritto dal gesuita e poeta neolatino Jakob Balde (1604–1668) (19). Nel libro, riprendendo l'antica genealogia della podagra già proposta da Edilo quale figlia di Bacco e di Venere, Balde proponeva una lettura moraleggiante della malattia, vergognosa perché derivante da eccessiva indulgenza alla gola e al libertinaggio ma utile per condurre alla rinuncia a questo stile di vita, in ragione del terribile dolore da essa provocato.

Nel 1670, Paulus Henricus Juchius (1649–1733) riprese l'espressione di Balde utilizzandola nel titolo, *De morbo dominorum*, della sua dissertazione sulla gotta (20). Infine, nel 1674 il motto venne utilizzato da Georg Wolfgang Wedel (1645–1721) in una frase destinata ad essere ripetuta più e più volte per tutto il XVII e XVIII secolo (21): «*Alia per jocum, sat graphice tamen, appellatur Dominus Morborum et Morbus Dominorum*»⁷. Da allora, il numero di pubblicazioni sulla gotta in cui fu utilizzata l'espressione *morbus dominorum* aumentò rapidamente. In nessuno testo, però, fu mai indicato un autore latino come il padre della definizione. Risultati identici sono stati ottenuti passando in rassegna con Google libri la letteratura sulla gotta pubblicata dal 1700 al 1799.

6. “Lada, povero com'è, non esita ad augurarsi la podagra, che è una malattia da ricchi” (traduzione di M. E.). Lada è il nome di un atleta greco.

7. «Altri per scherzo, ma con sufficiente precisione, la chiamano la Signora delle Malattie e la Malattia dei Signori» (traduzione di E.D.).



HOME



APERTURA



INDICE

È interessante notare che, già prima della pubblicazione del libro di Balde, erano già in uso definizioni della podagra come malattia dei ricchi intemperanti. Nel 1516, in una lettera scritta al suo amico Erasmo da Rotterdam (1466-1536), James Wimpfeling (o Wimpheling 1450-1528) aveva definito la podagra «*morbus divitum*» (22). Oltre a ciò, nel 1648 il famoso medico fiammingo Jean Baptiste van Helmont (1579-1644) definì la podagra «*volupe viventium morbus*», la malattia di chi vive voluttuosamente (23).

Chi per primo ha attribuito a Svetonio la paternità dell'espressione “*morbus dominorum*”?

Insieme a William Gowers (1845-1915), Jean-Martin Charcot (1825-1893) è stato il principale neurologo del XIX secolo. Nel 1866, all'Hospice de la Salpêtrière a Parigi Charcot tenne un corso di “Lezioni cliniche sulle malattie degli anziani”. Nella maggior parte delle lezioni, Charcot discusse i diversi aspetti della gotta. Ciò non sorprende, poiché egli si era già interessato alla gotta nella tesi di dottorato presentata nel 1853. Nella nona lezione del corso parigino, discutendo l'eziologia della gotta Charcot disse: «*pour ce qui touche à l'étiologie, nous sommes toujours en présence des mêmes conditions: Suétone appellait la goutte morbus dominorum; Sydenham a exprimé la même idée dans des termes un peu différents. Quant à l'influence exercée sur le développement de cette maladie par les excès de table, elle a toujours figuré au rang des traditions le plus universellement acceptées*»⁸. La trascrizione di questa lezione fu pubblicata nel numero n. 151 del 29 dicembre 1866 della *Gazette des Hôpitaux Civils et Militaires*, e subito tradotta in inglese (24) e italiano (25). Le lezioni dell'intero corso furono trascritte e pubblicate nel 1867 (26). Tutte le successive ristampe francesi di questo libro pubblicate fino al 1890 contengono l'attribuzione fatta da Charcot a Svetonio del motto *morbus dominorum*. Da allora questa attribuzione si è diffusa in tutto il mondo medico.

È difficile capire su cosa Charcot abbia fondato tale attribuzione. Anche l'ipotesi di un errore di trascrizione appare insoddisfacente. Infatti, la citazione di Charcot non è accidentale. Egli voleva dimostrare che le caratteristiche della gotta erano rimaste immutate nel corso dei secoli. Di conseguenza, i sintomi presentati da *Ocypus*, il protagonista della commedia scritta dal poeta ateniese Acacio nel 364 d.C. erano gli stessi descritti sedici secoli dopo dal medico olandese Gerhard van Swieten (1700-1772). Analogamente, per quanto concernente l'eziologia, Thomas Sydenham (1624-1689) aveva espresso il medesimo concetto riassunto da Svetonio nella definizione *morbus dominorum*: “In short, it may, in a more especial manner, be affirmed of this disease, that it destroys more rich than poor persons”⁹. L'attribuzione di Charcot a Svetonio, dunque, resta un mistero non risolto.

8. «Quanto all'eziologia, siamo sempre nelle medesime condizioni. Svetonio chiamò la gotta *morbus dominorum*; (malattia dei signori). Sydenham ha espresso la medesima idea in termini un po' differenti. Quanto all'influenza sullo sviluppo di questa malattia degli eccessi di cibo, essa figurò sempre in prima linea delle tradizioni più universalmente accettate», traduzione italiana in ref. 23.

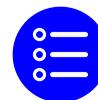
9. Sydenham T. Treatise of the gout and dropsy, in Swan J., The entire works of Dr. Thomas Sydenham, London: 1749, p. 426.



HOME



APERTURA



INDICE

■ BIBLIOGRAFIA

- Scholten M. The glorification of gout in 16th- to 18th-century-literature. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 79 (8): 804-805.
- Savica V, Santoro D, Ricciardi B, Ricciardi CA, Calo LA, Bellinghieri G. Morbus dominorum: gout as the disease of lords. *Journal of Nephrology*. 2013; 26 (Suppl. 22): S113-S116.
- MacKenzie R. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Curr Treat Options Rheumatology*. 2015; 11: 119-130.
- Pasero G, Marson P. I geni e la gotta. *Reumatismo*. 2005; 57 (3): 137-141.
- Marson P. “La Goutte et l’Araignée” di Jean de La Fontaine (1621-1695), ovvero le metamorfosi di un apologo reumatologico. *Reumatismo*. 2002; 54 (4): 372-380.
- Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2011; 63 (4): 199-206.
- Cutler RG, Camandola S, Malott KF, Edelhauser MA, Mattson MP. The Role of Uric Acid and Methyl Derivatives in the Prevention of Age-Related Neurodegenerative Disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015; 15 (21): 2233-2238.
- Savino C. (ed.); *Galenus In Hippocratis Aphorismos VI commentaria/Galeno, Commento agli Aforismi di Ippocrate Libro VI*. Berlin/Boston: De Gruyter, 2020; 127-129.
- Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2019; 2019: 3480718.
- Darlington LG, Ainsworth JG, Blight A, Khong MD, Mann TA, Waldon RD, Warburton, EA. Changes in urate metabolism after castration of patients suffering from carcinoma of the prostate. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1991: 309A: 235-238.
- Castellani C. *Il Pluto di Aristofane*. Firenze: Le Monnier. 1872; 108-109.
- Paton WR. *The Greek anthology*. London: William Heinemann, New York: G.P. Putnam’s sons, 1918; vol. IV, 271.
- Floridi L. *Edilo*. Epigrammi. Berlin: De Gruyter, 2020.
- Del Chiappa GA. *Della medicina di Aulo Cornelio Celso libri otto*. Venezia: tipografia Antonelli, 1838; 34.
- Bernardi J. *Lettere morali di Lucio Anneo Seneca a Lucilio*. Milano: Francesco Pagnoni tipografo editore, 1869; 791-792.
- CDS: Brepols Cross Database Searchtool. Turnhout: Brepols Publishers. 2014.
- Drabkin I. *Caelius Aurelianus. On acute Diseases and chronic Diseases*. Chicago: University of Chicago press, 1950; 922-939.
- Barney S, Lewis W, Beach J, Berghof O. *The Etymologies of Isidorus of Seville*. Cambridge: Cambridge University Press. 2006.
- Balde J. *Solatium Podagricorum*. Monachi: Typis Lucae Straub, 1661.
- Juchius PH. *Dissertatio medica de Morbo Dominorum or Domino Morborum*. Jena. 1670.
- Wedell GW. *Disputatio inauguralis De Arthritide vaga scorbutica*. Jena: Stanno Nisiano. 1674.
- Allen PS. *Opus epistolarum des Erasmi* Roterdami. Oxford: Clarendon Press. 1947; 2: 181.
- van Helmont JB. *Ortus Medicinae. id est Initia Physica Inaudita*. Apud Ludovicum Elzevirium, Amsterdami. 1648.
- Ball B. *Lectures on chronic diseases and the diseases of old age delivered at La Salpêtrière by dr. Charcot. On the causes of gout*. *Medical Times and Gazette*. 1867; 2: 217-218.
- Charcot J. *Eziologia della gotta*. *Giornale Veneto di Scienze mediche*. 1867; VI (4-5-6): 148-156.
- Charcot JM, Ball B. *Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques*. Paris: Delahaye, 1867.



HOME



APERTURA



INDICE

DALLA FARMACOLOGIA AL TERMALISMO, E QUINDI ALLA REUMATOLOGIA: UN RICORDO DI LORENZO CIMA, MAESTRO DI SCIENZA E DI VITA

Franco Cozzi¹, Maria Carrara², Pietro Giusti²,
Leonardo Punzi¹, Piero Marson¹

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia;

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova



HOME



APERTURA



INDICE

Nato a Latisana (Udine) il 22 marzo 1927, Lorenzo Cima si trasferì sin dalla giovane età a Padova, dove conseguì la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1951.

Allievo di Egidio Meneghetti (1892-1961), illustre farmacologo dell'Università di Padova distintosi anche per il profondo impegno civile, fu da lui subito inserito nel gruppo di ricerca in Chemioterapia e successivamente indirizzato verso la Tossicologia Generale e Medica, sotto l'aspetto clinico e sperimentale. Incaricato di Tossicologia nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova dal 1969, divenne professore ordinario nel 1980, ricoprendo la cattedra di Tossicologia e Farmacologia sino al collocamento fuori ruolo nel 1999. Fin dalla sua istituzione nel 1976, per 24 anni diresse la Scuola di Specializzazione in Tossicologia Medica. Nel 1992 Lorenzo Cima fu nominato Direttore del Dipartimento di Farmacologia. Nel 1999 il Dipartimento fu accorpato a quello di Anestesiologia ed egli venne rieletto Direttore, carica che conservò fino al 2002, anno del suo collocamento a riposo.

Le ricerche di Lorenzo Cima hanno spaziato dalla Farmacodinamica alla Tossicologia, dalla Chemioterapia (antibatterica ed antineoplastica) all'Idrologia Medica. Quest'ultimo interesse lo ha molto avvicinato alla Reumatologia: alcune ricerche sperimentali da lui concepite e sviluppate assieme ai suoi allievi hanno portato alla comprensione dei meccanismi d'azione mediante i quali la fango-balneoterapia esplica i suoi effetti analgesico ed antiinfiammatorio. Queste ricerche sono state propedeutiche ai trials clinici organizzati nel Bacino Euganeo dalla Cattedra di Reumatologia dell'Università di Padova per dare dimostrazione scientifica dell'efficacia della terapia termale in reumoartropatie molto frequenti: l'osteoartrite, la fibromialgia e le principali spondiloartriti (anchilosante, psoriasica ed enteropatica).

Lorenzo Cima possedeva una cultura poliedrica, che ha spaziato non solo in molti campi della medicina, ma anche in altre discipline quali le arti figurative, la letteratura e soprattutto la musica. Diplomato in violino al Conservatorio "Cesare Pollini" di Padova nel 1949, fu primo violino dell'Orchestra Sinfonica "Giuseppe Tartini" di Padova e violino di spalla in alcune stagioni sinfoniche dell'Orchestra del Teatro "La Fenice" di Venezia.

È scomparso a Padova il 26 gennaio 2019, lasciando in eredità agli allievi della sua Scuola un grande patrimonio umano, culturale e scientifico.

Keywords: *farmacologia, termalismo, reumatologia.*

LA MALATTIA TERMINALE DI GEORGES BIZET (1838-1875): CARDITE REUMATICA O ALTRE IPOTESI?

Piero Marson¹, Erica Solimbergo², Andrea Cozza¹

¹Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia;

²Conservatorio di Storia Medica e Sanitaria Alto Adriatica, Trieste

Alcune fonti attribuiscono a un attacco di cardite reumatica la causa di morte di Georges Bizet, il quale soffriva di “angina” (dolori al petto, palpitazioni e altri disturbi cardio-respiratori) sin dalla giovinezza, con episodi ricorrenti di tonsillite. Questi accessi erano accompagnati da una forma di “reumatismo muscolare”. Ancora, Bizet era un forte fumatore, ad aumentare il rischio cardiovascolare. Inoltre, il suo umore spesso era pessimo, per via delle delusioni e delle frustrazioni che era costretto ad affrontare, non solo per gli insuccessi professionali, ma anche per la sua vita familiare. Tra il 1873 e il 1875 Bizet lavorò a Carmen: capolavoro assolutamente innovativo, il 3 marzo del 1875 all’Opéra-Comique di Parigi, esso scatenò reazioni molto negative da parte del pubblico e della critica. Questi eventi potrebbero aver avuto un ruolo importante nel determinare la prematura scomparsa del musicista, provocandogli uno stato di profonda prostrazione fisica e psicologica. Il musicista lasciò quindi Parigi per recarsi nella sua casa di campagna, a Bougival, sulla Senna. Dopo una lunga nuotata nel fiume (28 maggio) ebbe un attacco reumatico acuto, con febbre e forti dolori agli arti. Bizet morì nella notte tra il 3 e il 4 giugno per un “attacco cardiaco”. La storia clinica di Bizet e gli eventi finali sono fortemente suggestivi di una cardite reumatica, descritta da Jean-Baptiste Bouillaud nel 1838. Il decorso rapido, preceduto da una condizione di stress cronico e da un’attività muscolare intensa per un soggetto fisicamente compromesso, potrebbe però anche lasciar ipotizzare che si sia innescata, su un cuore già malato di una prolungata forma di febbre reumatica, una sindrome Takotsubo. Questa entità morbosa avrebbe caratteristiche cliniche e prognostiche differenti nel genere maschile rispetto a quello femminile, che in parte sarebbero assimilabili a quanto descritto durante le fasi terminali della vita di Georges Bizet. Che per il musicista francese si possa ipotizzare una “broken heart syndrome”, dopo che Carmen e la sua sensuale bellezza hanno letteralmente spezzato il cuore di molti dei personaggi maschili dell’opera, e che la sua musica continui a suscitare forti emozioni all’ascolto da parte degli appassionati di lirica, rappresenta davvero un’ironia della sorte!

Keywords: reumatismo articolare acuto, sindrome Takotsubo, storia della reumatologia.



HOME



APERTURA



INDICE

STORIA DI UN EPONIMO REUMATOLOGICO OGGI ABBANDONATO: LA MALATTIA DI MIKULICZ

Erica Solimbergo¹, Piero Marson², Andrea Cozza², Mauro Melato¹

¹Conservatorio di Storia Medica e Sanitaria Alto Adriatica, Trieste;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia

Descritta per la prima volta nel 1892, si definisce “malattia di Mikulicz” una dacrioadenite cronica con tumefazione bilaterale, non dolorosa, delle ghiandole salivari e lacrimali, in presenza di una sindrome secca. Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905), uno dei più importanti chirurghi europei dell’Ottocento, operativo soprattutto a Breslavia, si distinse per i progressi nell’antisepsi/asepsi e nell’anestesia, nonché per alcune tecniche operatorie innovative. Nel caso della malattia di Mikulicz, descrisse “un uomo di 43 anni con straordinaria alterazione del viso per tumefazione simmetrica delle palpebre superiori, glandule parotidiche e sotto-mascellari le quali ultime sporgevano fino alla cavità orale. Fu estirpata una delle glandule lacrimali ma ne seguì una recidiva che obbligò ad una seconda operazione. Si asportarono pure le glandule sottomascellari. Il paziente morì di peritonite e, durante il decorso di questa malattia, tutte le tumefazioni glandulari rapidamente scomparvero. L’esame microscopico dimostrò trattarsi di una infiltrazione interstiziale conservandosi gli acini glandulari ancora del tutto o quasi inalterati” (Baquis, 1894). Recentemente alcuni autori, alla luce delle attuali conoscenze, hanno ravvisato nel caso in oggetto un linfoma MALT. Alcune caratteristiche della malattia di Mikulicz vennero poi a coincidere con i casi successivamente descritti da Henri Gougerot (1881-1955) e da Henrik Sjögren (1899-1986), al punto che nel 1953 fu dimostrata, nei fatti, un’identità tra sindrome di Sjögren e malattia di Mikulicz. Altre differenze furono poi evidenti, in particolare la positività autoanticorpale nella sindrome di Sjögren e la presenza di IgG4 nella malattia di Mikulicz: su questa base può venire assimilata alla sindrome IgG4-correlata, che oggi rappresenta un’entità nosografica chiaramente definita. Oltre queste considerazioni prettamente scientifiche, ci piace qui ricordare che Jan Mikulicz-Radecki fu uno straordinario rappresentante di quel mondo mitteleuropeo, che lo lega indissolubilmente al suo maestro di chirurgia Thomas Billroth (1829-1894), il quale a Vienna ebbe strettissima familiarità (così come l’allievo Mikulicz-Radecki, eccellente pianista) con l’ambiente musicale del tempo, e in particolare con Johannes Brahms (1833-1897): nelle serate trascorse in casa di Billroth, frequentate anche dai suoi giovani discepoli di pratiche chirurgiche, molti brani del musicista ebbero il battesimo, in un connubio tra scienza e arte che certamente rappresenta uno dei vertici della cultura europea dell’Ottocento.

Keywords: storia della reumatologia, sindrome di Sjogren, Jan Mikulicz-Radecki.



HOME



APERTURA



INDICE

L'ATLETA DI TARANTO: TRA ARTE, SPORT E MORTE MISTERIOSA

Antonio Marsico

ASL Taranto

Con il nome "Atleta di Taranto" (AdT) si identifica lo scheletro (S) di un anonimo uomo del VI sec. a.C., rinvenuto a Taranto nel 1959 in una tomba monumentale con 4 anfore panatenaiche che testimoniavano le sue vittorie in gare delle Grandi Panatenee di Atene. Il complesso funerario è esposto presso il Museo Archeologico di Taranto MArTa. Lo S riveste un'enorme interesse scientifico per dati paleopatologici e di paleonutrizione (PN). L'interesse reumatologico è sostenuto da S con alterazioni da sovraccarico, alterazioni craniche e, collateralmente, dall'alta concentrazione di arsenico (As+) e di altri metalli pesanti (1). Antropometria: uomo, 27-35 anni, 169 cm, 70 Kg, BMI 29.52 normopeso. Cranio: sella turcica slargata forse da iperfunzione ipofisaria; meno probabilmente da acromegalia, vista l'altezza di poco superiore alla media dell'antica Grecia (166 m, 155 f) (2) e l'assenza di alterazioni morfologiche craniche (supportate da ricostruzioni del volto in 3d), e normalità di mani/piedi. Esostosi dei condotti uditivi esterni o 'surfer's ear', comune negli atleti di sport acquatici per contatto ripetuto con acqua fredda. AdT praticava nuoto e/o immersioni? Dentatura in ottimo stato, verosimilmente da dieta povera di carboidrati. Non lesioni traumatiche, tanto da escludere pugilato (P) e/o pancrazio (PA), ma non la lotta. Arti superiori: osteofiti al margine esterno della scapoloomerale destra con osteosclerosi ad Rx, riconducibili a circumduzione forzata di spalla/braccio (lanciatori disco, peso, giavellotto). L'assenza di condromatosi a gomiti/polsi/mani escluderebbe il lancio del giavellotto, P e/o PA ma non del peso. Rachide: piccoli osteofiti in D10/D11 non significati-



HOME



APERTURA



INDICE

vi. Bacino: entesopatie nei forami otturatori, lesioni degenerative sacroiliache a sn compatibili con ripetuti impatti, che correlerebbero con corsa con quadriga. Arti inferiori: entesopatie femoro/tibio/peroneali da muscolatura potente, adatta alla corsa/salto. PN ed As+: ipotizzata, per aumentare prestazione sportiva, dieta ricca in molluschi contenenti molte proteine ma anche molto As. I molluschi sono filtratori di acqua marina (As da dismissione in Mar Piccolo di Taranto di residui della lavorazione della porpora?) e vivono su rocce contenenti As. Un caso di doping alimentare? (3). Morte: da patologia ipofisaria? Da intossicazione cronica da As? (4). Auspicabili approfondimenti. Ringraziamenti particolari al Prof Gaspare Baggieri per i dati forniti.

Keywords: *atleta di Taranto, alterazioni scheletriche, morte misteriosa.*

■ BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Baggieri G. Skeletal alterations in the Athlete of Taranto (Italy, V Century B.C. Consequences of Panathenaic Competition? Paleopathology, Newsletter N.118. 2002.
2. Hermanussen M. Stature of early Europeans. *Hormones (Athens)*. 2003; 2 (3): 175-178. doi: 10.14310/horm.2002.1199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003019/>
3. Baggieri G. A probable case of doping in an Olympic Athlete coming back from ancient Greece (V cent. B.C.). *G Chir*. 2018; 34 (5): 272-275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444475/>
4. I.S.S. Arsenico <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/arsenico>.



HOME



APERTURA



INDICE

A PROPOSITO DI UNA CLASSIFICAZIONE DEL LOW BACK PAIN (“LOMBAGGINE”) DEL 1878

Davide Astorri¹, Andrea Cozza², Piero Marson²,
Franco Cozzi², Leonardo Punzi²

¹UOSD Reumatologia - Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo, Venezia;

²Istituto di Storia della Reumatologia, Società Italiana di Reumatologia, Venezia



HOME



APERTURA



INDICE

L'umanità soffre di low back pain dalla notte dei secoli, e le cause di questo stato di dolore acuto o cronico sono molteplici. Per questo è sempre stata importante la sua classificazione, che trova alcuni riscontri di rilievo nella storia della Medicina. Uno di questi è stato proposto nel 1878 sulla Enciclopedia Medica Italiana, edita dal dottor Francesco Vallardi di Milano, per opera di Achille De Giovanni (1838-1916), caposcuola della dottrina del neocostituzionalismo, la quale opponeva al concetto di causalità esterna delle malattie quello dei fattori costituzionali, ovvero la predisposizione individuale a contrarre determinate condizioni morbose, introducendo così l'ereditarietà quale elemento diagnostico. Il testo, pubblicato nell'anno in cui De Giovanni fu chiamato a dirigere la Cattedra di Clinica Medica dell'Università di Padova, alla voce LOMBAGGINE (lumbago) fa riferimento a precedenti sistemi classificativi, in particolare ai lavori di Pierre-Hubert Nysten (1771-1818) e, prima ancora, di François Boissier Sauvages de la Croix (1706-1767) [Est genus morbi dolorifici cujus praecipuum symptoma est molestia ad lumbos relata, cum trunci erigendi difficultate], sottolineando che non si tratta di un genere di malattia, piuttosto di un sintomo, per cui la corretta definizione sarebbe: È un dolore più o meno vivo che occupa i lombi, che rende difficili o appena molesti i movimenti del tronco, e che procede da malattie locali, o accompagna condizioni morbose generali. De Giovanni distingue varie forme di lombaggine:

- 1) reumatica;
- 2) traumatica;
- 3) da psioite;
- 4) da ascesso ai lombi;
- 5) da reumatismo e da gotta;
- 6) da malattie del sistema nervoso;
- 7) da malattie degli organi del petto;
- 8) da malattie degli organi del ventre;
- 9) febbrile;
- 10) degli scorbutici.

Pur trattandosi di una sintesi per un'opera di carattere enciclopedico, ciascuna forma viene analizzata in dettaglio, in particolare un'attenzione squisitamente internistica viene posta sulle forme di lombaggine che si accompagnano alle malattie dell'addome, come nell'associazione con affezioni dell'aorta e massime nella sua dilatazione aneurismatica (Lumbago ab aneurismate). In queste forme di lombaggine di natura viscerale, De Giovanni riconosce inequivocabilmente un'origine neurologica (conseguenza dei rapporti nervosi o di semplice vicinanza che passano tra gli organi affetti e l'apparato spinale).

Keywords: low back pain, Achille De Giovanni, storia della Reumatologia.