



MARZO 2024
VOL. 26 N. 1

IL CADUCEO



RIVISTA PERIODICA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO E CULTURA MEDICA



PUBBLICAZIONE A CURA DELL'U.S.I. UNIONE SANITARIA INTERNAZIONALE S.P.A. - VIA ESCHILO, 191 - ROMA

Le nostre strutture sanitarie al servizio della tua salute

SISTEMA GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO
CSQ
UNI EN ISO 9001:2008



Unione Sanitaria Internazionale

Tel. 06.32868.1 r.a. Lazio
Tel. 0583.495482 Toscana

LAZIO - ROMA

USI PRATI*

Via V. Orsini, 18 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-18.00

prelievi: 7.00-12.00

domenica: 7.00-13.00 - *prelievi 7.00-11.00*

USI AXA-PALOCCO

Via Eschilo, 191 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI BORGHESIANA*

Via Casilina, 1838 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: lun-ven 7.00-12.00 - sab 7.00-11.00

domenica: 8.00-12.00 - *prelievi 8.00-10.30*

USI COLLATINO

Viale della Serenissima, 22 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-LAURENTINA

Via V. Cerulli, 2/b (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-SERAFICO

Via P. di Dono, 9 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-MARCONI

Viale G. Marconi, 139 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 36 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 17/b (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

USI PIAZZA VITTORIO*

Via Machiavelli, 22 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00 - sabato 7.00-11.00

domenica: 8.00-13.00 - *prelievi 8.00-11.00*

USI PIETRALATA

Via dei Durantini, 362 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI POLICLINICO

Viale R. Margherita, 279 (RM)
Orari: 7.30-19.00 - sabato chiuso

USI MARCO POLO - OSTIENSE

Viale M. Polo, 41 (Ostiense)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI SERPENTARA

Via G. Pacchiarotti, 95 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA MAZZINI

Viale Angelico, 39 (RM)
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI FURIO CAMILLO

Via Cerreto di Spoleto, 9/21 (RM)
Orari: 7.00-19.30 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI CINECITTÀ

Viale Bruno Rizzieri, 203 (RM)
Orari: 07.00-13.00 • 15.30-18.30 - sab 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI TRIESTE

Corso Trieste, 22 (RM)
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI COLLE PRENESTINO

Via Mirabella Eclano, 27 (RM)
Orari: 07.00-19.30 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI NUMIDIO QUADRATO

Via Tuscolana, 703 (RM)
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI IGEA*

Via Igea, 12/a (RM)
Orari: 07.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-14.30 - sabato: 7.00-11.00

domenica: 8.00-12.00

prelievi 8.00-10.30

USI IGEA

Via Igea, 18 (RM)
Orari: 08.00-19.00

prelievi 8.00-10.30

USI LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 3 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00

prelievi: 7.00-11.00

USI Doc LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 5/a (RM)
Orari: 8.30-13.00/15.30-20.00
sabato chiuso

USI Doc PRATI*

Via V. Orsini, 18 (RM)
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00
domenica: 8.00-13.00

USI Doc PRATI*

Via V. Orsini, 27/a
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00

USI Doc TUSCOLANA

Via Tuscolana, 212/f (RM)
Orari: 8.00-19.00 - sabato 8.00-13.00

TOSCANA - LUCCA

USI CHECK UP Arancio

Via Romana Traversa II^, 35 (LU)
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30

prelievi: 7.30-12.00

USI SAN VITO Sant'Anna

Via Luigi Einaudi, 150 (LU)
Orari: 7.00-18.30 - sabato 7.00-12.30

prelievi: 7.30-15.00 - sabato 7.30-10.30

USI SAN VITO Arancio

Via Romana Traversa II^, 35 (LU)
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30

prelievi: 7.30-11.00

USI SAN VITO Altopascio

Via Camillo Benso di Cavour, 25 (LU)
Orari: 7.00-10.00 - sabato 7.00-9.00

prelievi: 7.00-9.30 - sabato 7.00-9.00

USI SAN VITO Lammari

Via delle Ville, 128 (LU)
Orari: 7.00-10.30 - sabato 7.00-10.00

prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

USI SAN VITO Lunata

Via Pesciatina, 236 (LU)
Orari: 7.00-12.30 - sabato 7.00-12.00

prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

USI SAN VITO Porcari

Via Romana Est, 76 (LU)
Orari: lun-ven 7.00-13.00
mar-sab 7.00-12.30

prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

TOSCANA - PONSACCO (PI)

USI VALDERA

Via di Gello, 175 (PI)
Orari: lun e mer 7.30-20.00
mar-gio-ven 8.00-20.00 - sab 7.30-14.00

prelievi: lun e mer 7.30-9.30

sabato 7.30-9.30

unione sanitaria internazionale

www.usi.it

* APERTURA DOMENICALE

Centri **USI-PRATI, BORGHESIANA, PIAZZA VITTORIO, IGEA** e **USI Doc-PRATI** (Via V. Orsini, 18)

il caduceo

VOL. 26 N.° 1 2024



Il Caduceo

Rivista di aggiornamento
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE
AL TRIBUNALE DI ROMA
AUT. n° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE

F. Barbatì

DIRETTORE SCIENTIFICO

Co-EDITOR

F. Borzillo

COORDINAMENTO EDITORIALE

C. Borzillo

SEGRETARIA DI REDAZIONE

A. Cecchi

EDITORE

U.S.I. S.p.A.

Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA

Digitalia Lab Srl

Via Giacomo Peroni, 130
00131 Roma



Su carta Respecta 60
con fibre riciclate al 60%
e inchiostri vegetali

FINITO DI STAMPARE

A MARZO 2024

TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina

Tlanezi Rodriguez

Bonifacio, Corsica, France

(Fonte: Pexels)

Grafica della copertina a cura di

A. Quattrucci

Rivista medica periodica a distribuzione gratuita, edita a cura dell'U.S.I. (Unione Sanitaria Internazionale) S.p.A.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli della rivista devono essere autorizzate per iscritto dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti pubblicitari de Il Caduceo sono redatte sotto la responsabilità degli autori e degli inserzionisti.



Associato USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:

Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma

Tel. 06.32868.335

Fax 06.77250482

fulvio.borzillo@usi.it

www.usi.it



SOMMARIO

3. L'ecografia delle linfadenomegalie in età pediatrica: accenni anatomico-funzionali, clinici e aspetti ecografici
Fabrizio Scoscina
8. I farmaci biologici nell'asma
Un passo decisivo verso la "medicina di precisione"
Claudio M. Sanguinetti
12. L'interazione tra OSAS e Malattie Metaboliche
Desiderio Passali
13. Infezione da Papillomavirus - HPV
Giuseppe Vocaturo
15. Claustrofobia e Risonanza Magnetica (RM), perché tormentarsi quando una via d'uscita esiste: la "sedazione cosciente"
Giuseppe Centola
18. Streptococco pneumoniae e vaccinazione
Giovanni Puglisi
25. Romanes Wheelchair Rugby: sport e divertimento a ruota libera!
La squadra di rugby in carrozzina di Roma che unisce determinazione, ironia e cuore
Romanes Wheelchair Rugby
27. Il procedimento diagnostico in medicina e in allergologia
Battista Roberto Polillo
30. Viterbo e le sue acque termali nella storia e nella medicina
Ettore Calzolari, Chiara Bartolucci
36. La morte fra poesia e scienza
L'amore oltre il tempo
Michele Trecca



Gentile lettore,

il 25 maggio 2018 è divenuto applicabile il nuovo Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali (GDPR - General Data Protection Regulation, Regolamento UE 679/2016).

Avendo da sempre a cuore la sicurezza dei tuoi dati personali, utilizzati esclusivamente per la spedizione del periodico "Il Caduceo", abbiamo provveduto ad aggiornare la nostra Privacy Policy, che sei invitato a visionare sul sito web www.usi.it, per avere tutte le informazioni su come gestiamo e tuteliamo i tuoi dati e le modalità con cui puoi modificare o revocare i tuoi consensi.

Al momento ricevi la rivista presso l'indirizzo da te indicato e continuerai a riceverla.

Se non intendi più riceverla in futuro, ti preghiamo di comunicarlo:

- scrivendo all'indirizzo e-mail privacy@usi.it
- inviando una comunicazione a mezzo posta all'indirizzo della redazione:
U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli 22 - 00185 Roma.

Grazie

U.S.I. S.p.A.

ISTRUZIONI AGLI AUTORI

Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche e lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico. Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2010). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista. Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.

Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. **SOMMARIO.** Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. **INTRODUZIONE.** Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. **MATERIALI E METODI.** Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. **RISULTATI.** Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. **DISCUSSIONE.** Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimostrabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. **RINGRAZIAMENTI.** Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. **BIBLIOGRAFIA A.** Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch F.X, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori; le citazioni bibliografiche, inserite nel testo, vanno evidenziate con numerazione progressiva in apice: esempio citazione^[1].

Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche. Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sottoscritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma. Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.

L'ecografia delle linfadenomegalie in età pediatrica: accenni anatomo-funzionali, clinici e aspetti ecografici

Dott. Fabrizio Scoscina

Specialista in Radiodiagnostica e Pediatria
già Responsabile della UOS Ecografia specialistica pediatrica
e della UOSD Servizio aziendale di ecografia nella ASL di Teramo
U.S.I. Prati - Via Virginio Orsini, 18



INTRODUZIONE

La linfadenomegalia indica un'alterazione delle dimensioni e delle caratteristiche dei linfonodi rilevate durante l'esame obiettivo del paziente e nel corso dell'esame ecografico.

Il termine *linfadenopatia* è assimilabile a quello di *linfadenomegalia* e significa, in modo aspecifico, alterazione dei linfonodi, in termini di dimensioni, numero e consistenza.

In età pediatrica un linfonodo è considerato anormale se ha un diametro > 1 cm in sede cervicale o ascellare; 2 mm in sede sovraclaveare; 5 mm in sede preauricolare o epitrocleare; 1,5 cm in sede inguinale.

In base alla sede di sviluppo le linfadenopatie possono essere isolate se di pertinenza di un territorio di drenaggio o generalizzate se coinvolte tre o più stazioni linfodrenanti non contigue, in questo caso più frequentemente da malattia sistemica.

È, altresì, possibile distinguere forme **monolaterali da forme bilaterali**, queste ultime percentualmente più frequenti, soprattutto quando associate a infezione da EBV.

In relazione alla **durata**, le linfadenopatie si distinguono in *acute* (durata < 2 settimane), *subacute* (durata 2-6 settimane) e *croniche* (durata > 6 settimane). Le forme acute sono più spesso associate a virus delle prime vie aeree o a infezioni batteriche (sovente streptococciche).

Le forme subacute e croniche sono sostenute, prevalentemente, da infezione da micobatteri, da malattia da graffio di gatto e/o da interessamento neoplastico.

Anche la **distribuzione topografica** e l'età del piccolo paziente sono parametri fondamentali da considerare nella diagnostica differenziale delle linfadenomegalie ritenendo che linfonodi palpabili in sede sovra-retro-claveare o giugolare siano più spesso associati a alterazioni di significato oncologico rispetto alle stazioni sottomandibolari e sottomentoniere o a livello dell'anello linfatico pericervicale di Poirer e Cuneo, più frequentemente di significato flogistico.

Per ciò che concerne l'**età**, infine, nonostante le malattie oncologiche possano esordire a qualunque età, i disordini emo-linfoproliferativi sono più frequenti prima dei 6 anni.

CENNI ANATOMO-FUNZIONALI

I linfonodi o linfoghiandole sono aggregati di tessuto linforeticolare, di piccole dimensioni, intercalati lungo il percorso dei vasi linfatici e rappresentano snodi di transito o stazioni di arrivo di materiali vari provenienti dai distretti limitrofi drenanti attraverso il sistema linfatico.

Il sistema linfatico costituisce un dispositivo circolatorio supplementare a quello ematico e a differenza di quello ematico è un sistema circolatorio aperto nel senso che le grosse molecole che non possono oltrepassare la membrana basale dei capillari più facilmente prendono la via del circolo linfatico, soprattutto le cellule tumorali.

La principale funzione dei linfonodi è quella di costituire un filtro tra l'ambiente interstiziale e il sangue circolante con il compito di bloccare, neutralizzare ed eliminare il materiale antigenico ed i microorganismi presenti nei fluidi.

I linfonodi sono costituiti da due componenti tissutali differenti: il parenchima linfatico, distinto in corticale e midollare e i seni linfatici costituiti da ampi spazi comunicanti tra loro tappezzati da macrofagi che rappresentano, a loro volta, le prime cellule che vengono in contatto con gli antigeni.

Nel tessuto corticale, periferico, sono presenti i follicoli linfatici primari e secondari: il follicolo primario è costituito da linfociti B quiescenti mentre il follicolo secondario dall'evoluzione del follicolo primario. Esso è costituito da una zona germinativa e una zona mantellare; la zona germinativa è costituita da cellule della memoria mentre la zona mantellare da plasmacellule.

Dai linfonodi le cellule della memoria possono trasferirsi agli organi linfoidi secondari attivandosi nel caso di una ulteriore, medesima, esposizione antigenica incrementando, in tal modo, l'efficienza della risposta immunitaria.

Dal punto di vista istologico ogni linfonodo è avvolto da una capsula connettivale da cui affondano verso l'interno dei setti di tessuto connettivo che delimitano spazi denominati logge corticali, alla periferia, e canali midollari nella parte centrale (FIG.1).

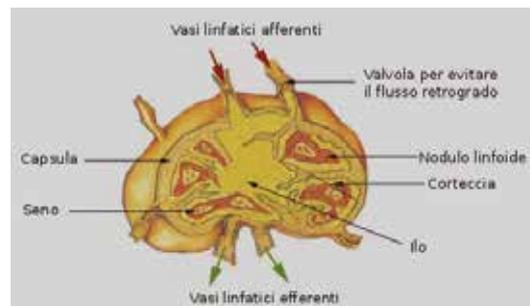


Fig.1 struttura del linfonodo

In corrispondenza dell'ilo del linfonodo affluiscono e efferiscono i vettori vascolari; i linfatici, al contrario, affluiscono a livello della superficie convessa del linfonodo e fuoriescono dall'ilo.

Gli spazi corticali e midollari del linfonodo sono occupati dal reticolo, dai linfociti, dai seni linfatici, da vasi e nervi. Il reticolo è una rete a maglie molto strette nella quale sono contenuti, in modo preponderante, i linfociti: essi si raggruppano tra loro formando la struttura corticale alla periferia del linfonodo e la struttura midollare nella parte centrale del linfonodo.

Nella vita fetale e adulta i linfonodi sono continuamente riforniti di linfociti già differenziati provenienti dal timo e dal midollo osseo rosso. I linfociti T e i linfociti B si localizzano in zone distinte del parenchima: le aree T-dipendenti sono quelle paracorticali mentre le aree B-dipendenti sono i follicoli e i cordoni della midollare. In assenza di stimolazione antigenica i linfociti presenti nei linfonodi hanno una scarsa attività mitotica mentre, al contrario, in presenza di stimoli antigenici infettivi o di altra natura i linfonodi rispondono con una intensa attività linfopoietica e con la produzione di anticorpi.

In virtù della peculiare struttura anatomica i linfonodi costituiscono un efficace dispositivo di filtrazione che ha l'obiettivo di limitare la diffusione delle infezioni e di antigeni vari fornendo la sede per il contatto tra l'antigene e le cellule immunocompetenti al fine di produrre anticorpi e linfociti T.

Le dimensioni dei linfonodi sono molto variabili, da pochi millimetri a poco più di 1 cm.

Le dimensioni di un singolo linfonodo possono variare in caso di adeguata e efficiente risposta immunitaria in un particolare distretto corporeo.

CENNI CLINICI

I linfonodi si trovano isolati o riuniti in gruppi più o meno numerosi (stazioni linfonodali o linfocentri).

Il numero complessivo dei linfonodi del corpo varia da 600 a 700, di cui 100 – 200 sono localizzati a livello mesenterico.

Si suddividono topograficamente in linfonodi profondi e superficiali.

I linfonodi profondi sono quelli del mediastino, retroperitoneo lombo-aortico, addominali e pelvici.

I linfonodi superficiali sono distribuiti a livello della testa, collo, in regione sovra-retroclaveare, epitrocleare, ascellare, inguinale e poplitea (FIG 2).

Le catene linfonodali del collo (drenano da testa, collo, volto) sono distinte nei seguenti gruppi:

- Superficiale, formata da 4-5 linfonodi situati sulla faccia esterna del muscolo sterno-cleido-mastoideo
- Profonda, formata da 15-30 linfonodi situati inferiormente al muscolo sterno-cleido-mastoideo e nella regione sovraclaveare
- Periviscerale, formata da diversi gruppi linfonodali disposti, per lo più, intorno alla via areo-digestiva.

Le catene linfonodali ascellari (drenano da arti superiori, parte alta dell'addome e parte del torace) sono formate da 15-36 linfoghiandole in ciascuna ascella distinte, fondamentalmente, in 6 gruppi principali.

Le catene linfonodali inguinali (drenano da arti inferiori, parete addominale, perineo, genitali esterni) sono distinte nei seguenti gruppi:

- Superficiali, formate da 10-15 linfoghiandole
- Profonde, formate da 3-4 linfoghiandole compreso il linfonodo di Cloquet.

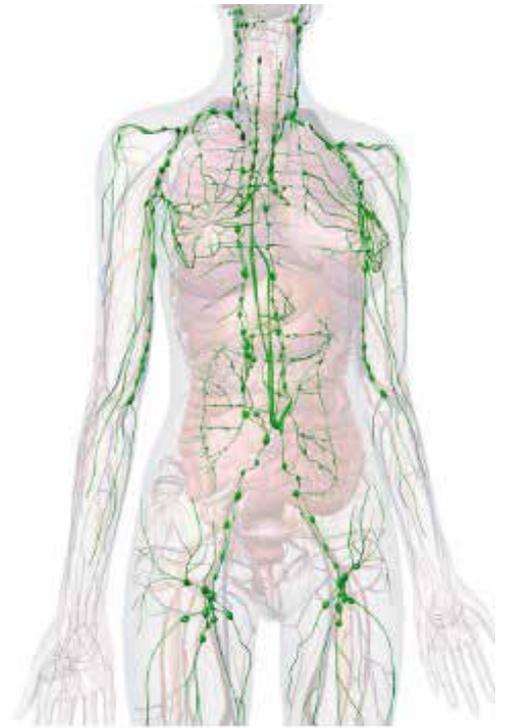


Figura 2 distribuzione dei linfonodi nel corpo

Il tessuto linfatico è rappresentato nel bambino in modo più rilevante rispetto all'adulto.

Fisiologicamente, infatti, il tessuto linfoide aumenta progressivamente dalla nascita fino a raggiungere un picco intorno agli 8-11 anni con successiva involuzione dalla pubertà in poi.

Nella prima infanzia è evento comune poter rilevare alla palpazione linfonodi a livello delle stazioni linfonodali superficiali cervicali, ascellari o inguinali.

È stato riportato che fino al 44% di bambini sani di età inferiore a 5 anni abbiano linfonodi palpabili.

Linfonodi palpabili in sede inguinale sono stati riscontrati nel 24% di neonati sani, in sede occipitale e retro-auricolare sono comunemente apprezzabili nei primi 2 anni di vita, mentre linfonodi palpabili in sede cervicale e sottomandibolare sono comuni (28%) nei bambini nella seconda infanzia.

Non sono invece fisiologicamente palpabili i linfonodi preauricolari, sovraclaveari, epitrocleari e poplitei. Nell'approccio al bambino con linfadenopatia devono essere considerati diversi fattori includenti: età del bambino, presenza di segni/sintomi sistemici (es. febbre, sudorazione notturna e perdita di peso), storia recente di infezione delle vie aeree, otalgia, odontalgia, puntura di insetto, traumi, rash, contatto con animali, viaggi, contatto tubercolare, ingestione di alimenti possibilmente contaminati, vaccinazioni e assunzione di farmaci, inoltre devono essere inoltre valutate e specificate le seguenti caratteristiche: sede interessata e lateralità, evoluzione (decorso acuto, subacuto, cronico), dimensione, stato della cute sovrastante, consistenza (molle, dura, fluttuante), relazione con i tessuti circostanti (mobilità, fissità), dolenzia e dolorabilità, altri segni sistemici associati (epato-splenomegalia, reperti toracici, rash).

L'ecografia delle linfadenomegalie in età pediatrica: accenni anatomico-funzionali, clinici e aspetti ecografici

L'etiopatogenesi della linfadenomegalia può essere, genericamente, suddivisa in due meccanismi fondamentali:

- 1) Proliferazione di elementi cellulari intrinseci (linfociti, istiociti, monociti) da stimolo infettivo/infiammatorio.
- 2) Infiltrazione da parte di elementi cellulari maligni (10%).

Le cause delle linfadenomegalie in età pediatrica sono distinte in quattro grandi gruppi:

- 1) Infettiva 80%
- 2) Forme reattive aspecifiche 15%
- 3) Forme neoplastiche 2%
- 4) Altre cause 1%

Sul piano clinico la linfadenomegalia è sospetta per condizione flogistica-infettiva in caso di

- Dimensioni < 2 cm
- Consistenza elastica
- Dolente e dolorabile
- Senza tendenza alla coesione
- Mobile

La linfadenomegalia è sospetta per malattia onco-ematologica in caso di

- Dimensioni < 2 CM
- Consistenza lignea
- Tendenza alla conglomerazione (FIG 3)
- Non dolente, né dolorabile
- Fissa

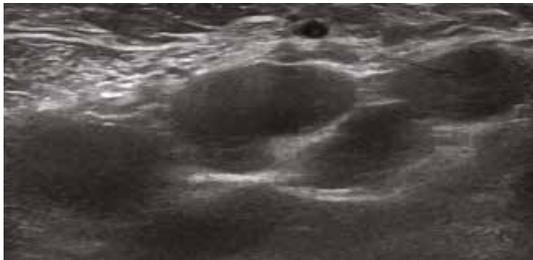


Figura 3 linfonodi conglomerati

ASPETTI ECOGRAFICI

L'ecografia rappresenta il completamento dell'esame clinico, soprattutto per lo studio delle tumefazioni superficiali, facilmente accessibili; ha un'elevata risoluzione spaziale, un basso costo e, soprattutto, non utilizza radiazioni ionizzanti, pertanto è ripetibile anche a poca distanza per il follow-up delle linfadenomegalie.

Il corretto utilizzo della metodica ecografica, che spesso rappresenta il primo step diagnostico, non può prescindere dall'impiego di ecografi appropriati e di sonde dedicate, in genere con frequenza compresa tra 7,5 e 15 Mhz, che consentono un'ottimale risoluzione spaziale, vascolare e di contrasto al fine di migliorare l'efficienza diagnostica dell'esame ecografico.

L'ecografia dei linfonodi normali è del tutto sovrapponibile alla loro struttura anatomica; la forma è fusiforme, con una zona periferica ipoecogena di tessuto linfatico che corrisponde alla corticale e una zona centrale iperecogena costituita da connettivo, vasi e grasso, che corrisponde all'ilo del linfonodo (FIG 4).

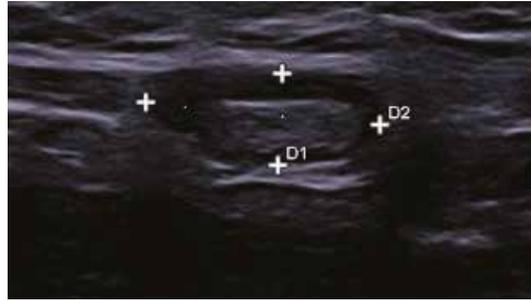


Figura 4 linfonodo normale

Nel corso di un esame ecografico, soprattutto delle stazioni linfodrenanti superficiali è necessario valutare i seguenti parametri:

- **dimensione** del linfonodo: può essere diversa in relazione alla sede, all'età del paziente e alla sua costituzione. In genere si indica una linfadenomegalia se d.t.> 8 mm
- **forma del linfonodo**: i linfonodi flogosati o reattivi (FIG 5 E 6) aumentano di dimensione in toto, cioè sia a livello del tessuto linfatico periferico sia a livello dei sinusoidi centrali, pertanto il linfonodo conserva la medesima forma ovalare; al contrario i linfonodi neoplastici subiscono prioritariamente, un'alterazione della corticale, che appare di aspetto disomogeneo e che progressivamente si espande a discapito della midollare che risulterà compressa, con modificazione della forma da ovalare a tondeggiante. Per differenziarli si utilizza il rapporto asse lungo-asse corto del linfonodo, cioè il rapporto tra diametro longitudinale e diametro trasversale (indice di rotondità o L/T ratio o indice di Solbiati); un rapporto L/T > 2 corrisponde a benignità, al contrario un rapporto L/T < 2, cioè un linfonodo con forma tondeggiante, corrisponde a malignità. Un linfonodo tondeggiante, tuttavia, può essere presente nei linfonodi normali delle stazioni sottomandibolari e intraparotidiche o nelle linfadenopatie della prima infanzia.



Figura 5 linfonodo reattivo

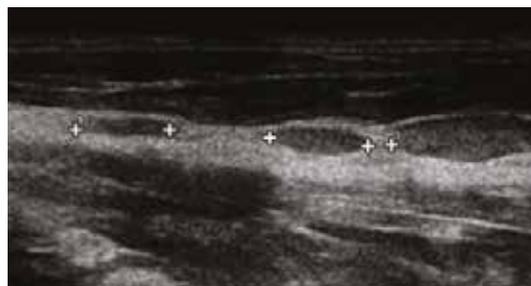


Figura 6 linfonodi flogistici

- **ilo vascolare:** è una struttura importante costituita, principalmente, dall'interfaccia acustica dei piccoli vasi, dei seni linfatici, del tessuto adiposo e del tessuto connettivo lasso (FIG 7).



Figura 7 ilo vascolare

Chi si occupa di ecografia dei linfonodi è consapevole che il riscontro dell'ilo iperecogeno centrale è fortemente suggestivo di linfadenomegalia di significato benigno, mentre al contrario il riscontro dell'ilo assottigliato, compresso e dislocato alla periferia del linfonodo in posizione eccentrica o la sua mancata apprezzabilità è spesso indice di malignità. E' buona norma, pertanto, al fine della probabile benignità, accertarsi che la linea iperecogena sia posta in sede mediana e che attraversi il linfonodo per tutta o quasi la sua lunghezza.

Ci sono delle condizioni, tuttavia, nelle quali l'ilo vascolare non è visibile, ad es. negli anziani, negli immuno depressi, nei linfonodi sclero-lipomatosi o nei soggetti sottoposti a trattamenti radianti o chemioterapici.

- **Spessore e struttura della corticale:** questo criterio, ovviamente, tiene conto del rilievo dell'ilo vascolare. Una corticale sottile è generalmente riscontrata nei linfonodi flogistici mentre l'ispessimento concentrico o, ancora di più, eccentrico nelle localizzazioni secondarie.

Questo segno è specifico pur non avendo un'alta sensibilità in quanto i linfomi possono determinare uno sviluppo uniforme e concentrico della corticale.

Oltre allo spessore della corticale è importante valutare anche la presenza di aree anecogene, espressione di necrosi colliquative, o di micro e macrocalcificazioni rispettivamente espressione di metastasi da carcinoma papillare della tiroide o di coinvolgimento tuberculare.

- **Eccolorodoppler e analisi spettrale:** mediante l'utilizzo di sonde multifrequenza e con elevata sensibilità ai flussi lenti, in caso di linfadenomegalie flogosate è possibile riscontrare qualche piccolo segnale colore a livello dell'ilo vascolare; al contrario in caso di linfonodi metastatici, non colliquati, si riscontra una diffusa mappa vascolare caratterizzata da vettori anarchici e eterodimensionali, soprattutto alla periferia del linfonodo (FIG 8).

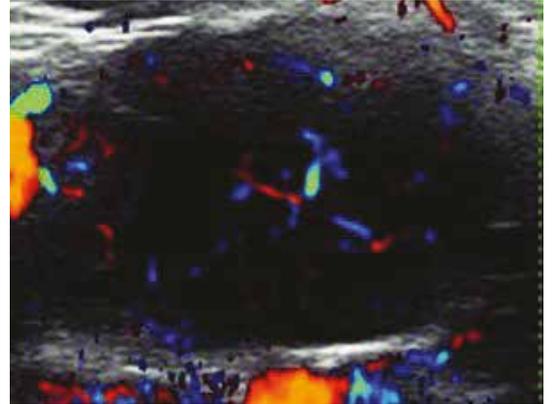


Figura 8 Doppler patologico

- **Diffusione extralinfonodale:** il riscontro ecografico di questa evenienza è sicuramente compatibile con la malignità del linfonodo, soprattutto di quelli cervicali per invasione della carotide esterna o, più frequentemente, per contiguità con le vene giugulari.

CONCLUSIONI

La semplicità di esecuzione e la non invasività rendono l'ecografia raccomandata nel bilancio diagnostico della linfadenopatia superficiale e profonda, pur trattandosi, tuttavia, di esame operatore dipendente.

Nessuna singola caratteristica ultrasonografica è di per se specifica di patologia benigna o maligna.

In caso di coesistenza di più caratteristiche quali: forma tondeggiante; ilo assente; disomogeneità strutturale; coinvolgimento extracapsulare; vascolarizzazione linfonodale caotica, la possibilità di natura maligna può essere prospettata.

In questi casi, in presenza anche di sospetto clinico, l'esame istologico resta l'unico mezzo per ottenere una diagnosi certa e definitiva.

Le sedi di più frequente riscontro di linfadenomegalie sono quelle latero-cervicale, ascellare e inguinale, prevalentemente reattive a processi infettivi/inflammatori locali o sistemici; le linfadenomegalie del retroperitoneo lombo-aortico sono più frequenti in caso di malattia sistemica emolinfoproliferativa (spesso associata a splenomegalia) e le adenopatie mesenteriche più frequenti in corso di flogosi viscerali (ad es. appendicite acuta).

Più sospette sono anche le linfadenopatie in sede sovra-retro-claveare, epitrocleare e poplitea.

I criteri clinici per interessamento patologico di un linfonodo sono i seguenti:

- età inferiore a 12 mesi
- presenza di una linfadenomegalia > 2-3 cm in qualsiasi sede e indipendentemente dalle caratteristiche semeiologiche, persistente per un periodo > 10-15 giorni
- presenza di linfadenomegalie apprezzabili in sedi non abituali
- presenza di segni di flogosi o di modifiche delle caratteristiche dei linfonodi (forma, consistenza, mobilità)
- presenza di masse mediastiniche e/o addominali
- presenza associata di sintomatologia sistemica

L'ecografia delle linfadenomegalie in età pediatrica: accenni anatomico-funzionali, clinici e aspetti ecografici

quale: febbre persistente non spiegata, prurito, perdita di peso, pallore, astenia, petecchie, o altre lesioni emorragiche, epato-splenomegalia persistente.

Infine un breve cenno alle caratteristiche di specificità e sensibilità delle principali metodiche di imaging utilizzate nella diagnostica delle linfadenomegalie (TAB 1).

Tabella 1

METODICHE DI IMAGING	SPECIFICITÀ	SENSIBILITÀ
ECOGRAFIA	78%	81%
TC/RMN	97%	21%
PET/TC	96%	65%

BIBLIOGRAFIA

1. Kelly MN.J.Pediat.Health Care, 2012;Bamji M. Pediatrics, 1986; Larsson LO. Acta pediatr, 1994;
2. Rajasekaran K. Pediatr Clin North Am, 2013); JS, Harthoorn M, Verwoerd CD, Knecht P.
3. Metastatic neck disease. Palpation vs ultrasound examination. Arch OtolaryngolHead Neck Surg 1989;115:689-90;
4. Bamji M, Stone RK, Kaul A, Usmani G, Schachter FF, Wasserman E. Palpable lymph nodes in healthy newborns and infants. Pediatrics 1986;78:573-5.
5. Barroca H, Bom-Successo M. Fine needle biopsy with cytology in paediatrics: the importance of a multidisciplinary approach and the role of ancillary techniques. Citopatologia 2014;25:6-20.
6. Barton LL, Feigin RD. Childhood cervical lymphadenitis: a reappraisal. J Pediatr 1974;84:846-52.
7. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, Person DA, Claybaugh JR, Wittler RR, Weisse ME, Regnery RL, Slater LN. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of catscratch disease. Pediatr Inf Dis 1998;17:447-52.
8. Bax R, Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents 2007;30:S118-21.
9. Carvalho AC, Codecasa L, Pinsi G, Ferrarese M, Fornabaio C, Bergamaschi V, Lacchini C, EkemaG, Stefini S, Comelli M, Matteelli A. Differential diagnosis of cervical mycobacterial lymphadenitis in children. Pediatr Infect Dis 2010;29:629-33.
10. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67:17-24.
11. Ecografia-collana monotematica; L.Rubaltelli linfonodi superficiali Gnocchi pagg. 1-30



I farmaci biologici nell'asma

Un passo decisivo verso la "medicina di precisione"

Claudio M. Sanguinetti

Pneumologo

Già Direttore UOC di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria

Azienda Ospedaliera San Filippo Neri - Roma

USI DOC Prati - Via Virginio Orsini, 18 (3° piano)

L'asma è una malattia sostenuta da una infiammazione cronica delle vie aeree scatenata da fattori allergici o non allergici e che si manifesta con delle crisi acute di broncospasmo e/o con una cronica difficoltà di respiro o con tosse persistente, di solito associate ad una particolare sensibilità dei bronchi a fenomeni aspecifici come l'aria fredda e umida, lo sforzo fisico, particolari odori ecc. (iperreattività bronchiale) che possono causare broncospasmo. Questo può regredire spontaneamente o più velocemente a seguito della inalazione di farmaci broncodilatatori con rapidità di azione farmacologica o di preparati a lunga durata d'azione se necessario assicurare un controllo prolungato della pervietà bronchiale. I sintomi e l'ostruzione al flusso aereo espiratorio variano nel tempo e nella loro intensità. La diagnosi di asma si basa in grandi linee sulla storia clinica di sintomi tipici e sulla conferma spirometrica di una limitazione del flusso aereo espiratorio, entrambi variabili nel tempo.

Attuale approccio terapeutico all'asma

La terapia dell'asma si basa essenzialmente sull'impiego di due categorie di farmaci: quelli c.d. di controllo ("controllers") e quelli per la rapida risoluzione dei sintomi ("relievers"). I farmaci "controllers" hanno come obiettivo l'infiammazione bronchiale che è alla base della malattia e che deve essere pienamente controllata nel lungo termine per impedire l'insorgenza periodica od occasionale dei sintomi e per minimizzare il rischio futuro di complicazioni respiratorie irreversibili. I farmaci "relievers" come spiega il termine stesso debbono essere utilizzati per risolvere rapidamente il broncospasmo insorto per vari motivi fra cui l'esposizione a sostanze irritanti, inquinanti atmosferici e l'esercizio fisico (in questo caso il farmaco a rapida azione può essere utilizzato prima dell'esercizio come protezione dal broncospasmo indotto dall'esercizio stesso). Queste due categorie di farmaci sono utilizzati in maniera diversificata e composita a seconda della condizione clinico-funzionale dell'asma classificata con un sistema a stadi crescenti (1). Nei primi due stadi della classificazione di gravità dell'asma, caratterizzati dalla presenza di sintomi per meno di 4-5 giorni alla settimana, è consigliato l'utilizzo al bisogno di un prodotto per via inalatoria costituito da un broncodilatatore a rapida e duratura azione più un cortisonico per via inalatoria. Nello stadio successivo identificato da una maggiore frequenza dei sintomi durante la settimana o addirittura dal risveglio a causa dell'asma una o più volte in una settimana, lo stesso farmaco dei primi due stadi viene consigliato a basse dosi sistematicamente tutti i giorni per un congruo periodo di tempo. Il quarto stadio è definito come presenza di

sintomi ogni giorno, risveglio per asma almeno una volta alla settimana e riduzione del reperto funzionale respiratorio valutato spirometricamente; in questa situazione le dosi del farmaco composito si innalzano fino a valori medi. Infine nel quinto stadio l'asma non è controllata e oltre ad alte dosi del farmaco composito può rendersi necessario l'utilizzo di corticosteroidi per os o addirittura per via parenterale, oppure, se il controllo non si ottiene neanche aggiungendo broncodilatatori con meccanismo di azione differente (anticolinergici) o farmaci antileucotrienici, si deve considerare l'impiego di farmaci biologici che necessitano ovviamente di una preventiva e precisa caratterizzazione delle cause e dei meccanismi che intervengono nella forma asmatica di quel determinato paziente, cioè una esatta fenotipizzazione della sua malattia. In queste condizioni siamo di fronte ad una forma di asma difficile da trattare (difficult-to-treat asthma) o di "asma grave" (severe asthma) (2) (tabella 1).

Tabella 1 - Terapia consigliata nei vari stadi di asma (da GINA 2023, modificato)

STADIO*	SINTOMI	TERAPIA
1 - 2	Presenza meno di 4-5 gg alla settimana	Bassa dose di corticosteroide inalatorio + broncodilatatore a lunga durata di azione (ICS+LABA) solo al bisogno
3	Sintomi più frequenti o risveglio a causa di asma una volta alla settimana o più	Terapia continuativa con basse dosi ICS+LABA
4	Sintomi tutti i giorni, risveglio per asma una volta alla settimana o più e ridotta funzionalità respiratoria	Terapia continuativa con dosi medie di ICS+LABA
5	Sintomi più gravi tutti i giorni, frequenti risvegli per asma, ridotta funzione respiratoria, ridotto controllo della malattia (asma difficile da trattare, asma grave)	ICS+LABA ad alte dosi Aggiunta di broncodilatatore anticolinergico Corticosteroidi per via orale Valutare l'utilizzo di farmaci biologici

*in tutti gli stadi consigliato come broncodilatatore rapido il farmaco FORMOTEROLO+ICS

I farmaci biologici nell'asma - Un passo decisivo verso la "medicina di precisione"

Asma grave, caratteristiche e interventi terapeutici

La definizione e la gestione dell'asma grave è stata già da tempo codificata (3): l'asma grave (che è la forma più grave di asma difficile da trattare) è una condizione in cui la malattia rimane scarsamente controllata, cioè i sintomi non scompaiono del tutto e le riacutizzazioni sono frequenti, nonostante l'uso di elevate dosi della combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori, l'aggiunta di broncodilatatori anticolinergici e spesso l'uso continuativo di corticosteroidi per via orale. L'incidenza di questa forma di asma interessa dal 4 al 7 % di tutti i pazienti asmatici. È facilmente comprensibile come questa forma incida pesantemente sullo stato di salute sia attuale che futuro del paziente ed anche sulla sua condizione di vita familiare, lavorativa e di partecipazione sociale. Vi è poi una constatazione di ordine economico, in quanto queste condizioni impongono spese elevate per i farmaci, per la frequente necessità di visite specialistiche e di accesso all'ospedale, tanto che si è stimato che la spesa per queste forme di asma (che risulta ammontare a più del 50% della spesa totale per l'asma) supera quella per altre malattie croniche come il diabete di tipo 2 e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (4,5). Prima di procedere alla terapia con farmaci biologici è necessario appurare che non esistano alcuni fattori che possano di per sé provocare l'aggravamento dell'asma e che fanno riferimento al comportamento del paziente e/o all'ambiente o altro. In particolare se la manovra di inalazione del farmaco venga eseguita correttamente dal paziente, se egli esegua la terapia tutti i giorni come prescritto o spesso la trascuri, se sia un fumatore o affetto da altre patologie che possano contribuire all'aggravamento dell'asma come l'ansia, la depressione, l'obesità, la rinosinusopatia cronica, il reflusso gastro-esofageo e altre, se l'ambiente in cui vive sia a rischio per la

presenza di inquinanti ambientali o di allergeni cui il paziente è sensibilizzato, se assume farmaci ad azione broncostrittiva ecc. Se tutti questi fattori sono controllati e nonostante un trattamento ottimale si abbia la persistenza dei sintomi, bisogna considerare che il paziente è in una condizione di asma difficile da trattare o ancora da asma grave e in quanto tale va gestito, valutando in prima istanza quale tipo etiopatogenetico sia alla base della sua malattia (fenotipizzazione dell'asma).

Fenotipizzazione dell'asma grave

Già da diversi anni è acquisita la convinzione che l'asma non sia un'unica malattia, in base alla varietà delle sue presentazioni cliniche, delle caratteristiche fisiopatologiche e degli esiti. Di qui la necessità di caratterizzare la malattia dal punto di vista fisiopatogenetico e clinico, cioè di fenotipizzarla. La fenotipizzazione combina aspetti biologici (molecolari, cellulari, morfologici e funzionali) con le caratteristiche cliniche del paziente, allo scopo di trovare la migliore terapia per quel tipo di asma (6).

Nell'ambito dei diversi fenotipi si riconoscono anche diversi "endotipi", che combinano determinati aspetti clinici con meccanismi patogenetici riconoscibili (7). Per meglio comprendere l'individuazione dei diversi fenotipi di asma è necessario un breve ricordo di quelli che sono i meccanismi che intervengono a livello molecolare nello scatenamento della malattia. La differenziazione della immunità come regolata da linfociti Th2 o Th1 agli inizi degli anni 90 (8) ha fornito una chiarificazione decisiva nella patogenesi dell'asma, che nella grande maggioranza dei casi si basa su un meccanismo di tipo Th2 (9). Come sinteticamente mostrato nella figura 1, l'infiammazione bronchiale che caratterizza l'asma si basa sull'azione di sostanze solubili che sono chiamate "interleuchine" (IL) che

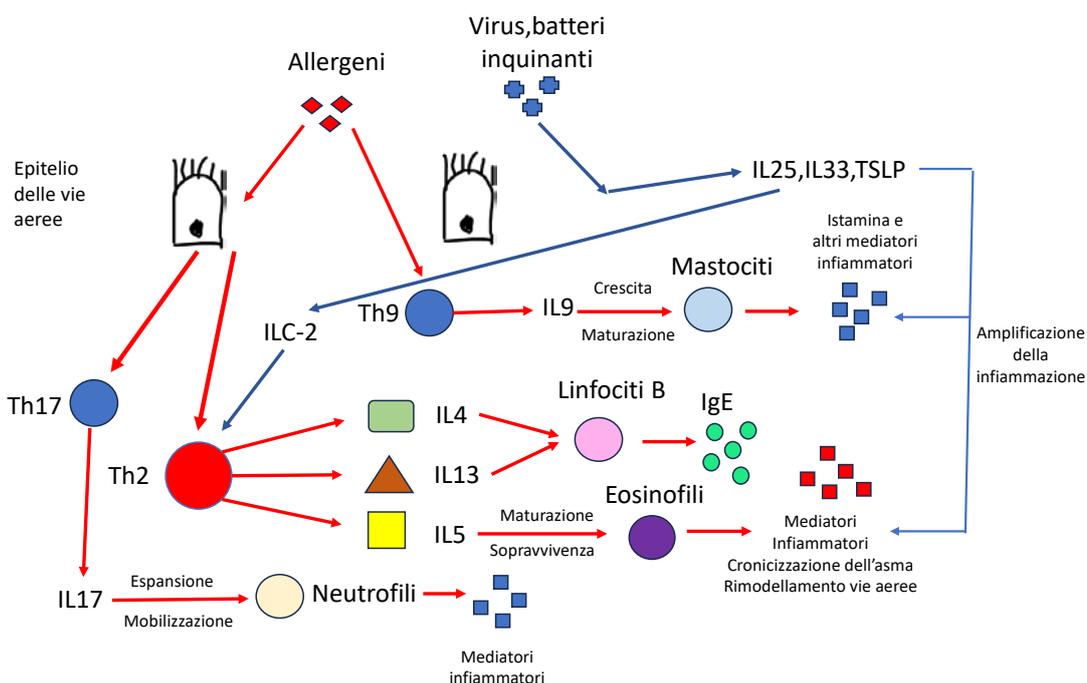


Figura 1 Meccanismi molecolari che intervengono nell'asma



freepik.com/foto-gratuito/giovane-adulto-a-casa-affetto-da-malattia - Immagine di freepik

sono prodotte dai linfociti Th2. Più dettagliatamente, gli allergeni (sostanze volatili o di altro tipo), ma anche agenti infettivi, inquinanti, fumo di sigaretta, che vengono a contatto con l'epitelio delle vie aeree, e anche lo sforzo fisico con altri meccanismi, determinano una attivazione dei linfociti Th2, i quali producono le interleuchine IL4, IL13 e IL5, le prime due che vanno a stimolare la produzione di IgE dai linfociti B, l'altra a favorire la maturazione e la sopravvivenza degli eosinofili a loro volta produttori di un'ampia scorta di agenti infiammatori. Inoltre vi è la produzione anche di IL9 che a sua volta favorisce la crescita e la maturazione dei mastociti, che producono istamina e altre sostanze allergizzanti e infiammatorie. Inoltre, agenti come i virus e gli inquinanti ambientali sono in grado di stimolare lo stesso epitelio delle vie aeree a produrre altre interleuchine e il c.d. TSLP (Linfopoietina stromale timica), che in collaborazione con mastociti ed eosinofili amplificano l'infiammazione delle vie aeree, e anche le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC-2) che a loro volta stimolano ulteriormente i Th2 (10).

L'asma grave è sostenuta nella maggioranza dei casi da una infiammazione delle vie aeree mediata dai linfociti Th2, non raramente associata ad una condizione di ipersensibilità di origine genetica agli allergeni volatili o di altro tipo (atopia), aumento delle interleuchine 4,5 e 13, degli eosinofili ematici e della produzione di Ossido Nitrico espirato dalle vie aeree (FeNO). Esistono anche forme di asma che per i loro meccanismi patogenetici non si basano sulla attivazione del recettore Th2 e che pertanto vengono identificate come non allergiche (Forme a scarso o assente Th2). Sono scatenate da vari agenti come aria fredda, fumo di sigarette, obesità, inquinanti nell'ambiente lavorativo e sono caratterizzate da normale contenuto di IgE nel sangue, da test allergologici negativi, da una sintomatologia in genere più grave che nelle forme Th2 e da scarsa responsività agli steroidi inalatori anche ad alte dosi. I meccanismi patogenetici di queste forme riconoscono come agenti responsabili i granulociti neutrofilii e aumento delle IL1b, 6 e 17 e altri potenti agenti infiammatori come interferone (IFN- γ) e fattore di necrosi tumorale (TNF- α).

I farmaci biologici per l'asma

Come abbiamo visto anche dai semplici accenni sopra riportati alle modificazioni cito-umorali che intervengono nella patogenesi della malattia, la conoscenza dei meccanismi etiopatogenetici dell'asma è migliorata in maniera impressionante nelle ultime due decadi e questo ha costituito la base per un approccio terapeutico maggiormente mirato, passando quindi da un concetto "one size fits all" (un prodotto va bene per tutto) a quello di medicina personalizzata o di precisione. Questa è definita come un approccio a trattare e prevenire una malattia prendendo in considerazione la variabilità della costituzione genetica, dell'ambiente e dello stile di vita di ogni individuo. Un approccio di questo genere mira quindi a trattare "il giusto paziente con il giusto farmaco" mediante terapie che sono ritagliate su ogni particolare individuo (11).

Infatti nell'asma, pur essendo la terapia standard basata sui corticosteroidi inalatori e sui broncodilatatori a lunga durata d'azione valida nella maggioranza dei pazienti, in una non trascurabile percentuale di soggetti questi farmaci si dimostrano non sufficienti per ottenere un controllo adeguato della malattia (asma difficile da trattare e asma grave). Quindi da tempo si sono ricercati altri presidi farmacologici che possano aiutare a raggiungere lo scopo di mantenere il controllo della sintomatologia anche in quei pazienti in cui questo non è possibile con i soli corticosteroidi inalatori anche a forti dosi. In questo ambito si colloca la scoperta e l'utilizzo dei "farmaci biologici" che consentono di orientare la terapia verso specifici gruppi di pazienti usando dei marcatori biologici come il contenuto di IgE, di eosinofili o il livello di ossido nitrico espirato (12,13). Di fatto i farmaci biologici sono destinati a pazienti con asma grave la cui malattia non può essere controllata con le terapie tradizionali.

Il progresso della medicina personalizzata nell'asma è avvenuto proprio con l'introduzione del primo anticorpo monoclonale diretto contro le IgE denominato Omalizumab. Questo è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega speci-

I farmaci biologici nell'asma - Un passo decisivo verso la "medicina di precisione"

ficamente al sito di legame delle IgE prevenendone il legame con i mastociti e i basofili e il conseguente rilascio dei loro mediatori ed è indicato nei pazienti di età uguale o superiore ai 6 anni con asma allergico moderato-grave mediato da IgE, sensibilizzazione ad allergeni e dosaggio delle IgE >30 IU/mL. Omalizumab è in grado di ridurre le riacutizzazioni di asma, il dosaggio dei corticosteroidi inalatori necessario per controllare i sintomi e conseguentemente di migliorare la qualità della vita dei pazienti (13). Omalizumab è indicato anche per la rinite allergica e l'orticaria idiopatica.

Altri anticorpi monoclonali attualmente disponibili sono Mepolizumab, Reslizumab e Benralizumab, indicati nell'asma grave eosinofila, che con diversi meccanismi di azione hanno come obiettivo il blocco della della IL5 e quindi diminuiscono gli eosinofili nel sangue e nell'espettorato ed i loro biomarcatori. Mepolizumab è indicato nei soggetti con più di 150 eosinofili/μl al momento della prima somministrazione del farmaco o più di 300 eosinofili e più di due riacutizzazioni di asma che hanno richiesto l'uso di steroidi nell'anno precedente. Reslizumab è un anticorpo diretto contro la IL5 con lo stesso meccanismo del mepolizumab ed è utilizzabile in pazienti con età superiore a 18 anni con asma eosinofilo grave non controllato da ICS per via inalatoria più altro farmaco di controllo. Benralizumab è un anticorpo umanizzato contro il recettore per l'IL5 che determina una apoptosi degli eosinofili attraverso un meccanismo di citotossicità anticorpo-dipendente mediato da cellule (ADCC). Infine il dupilumab, che è diretto contro il recettore della IL4 comune anche alla IL13 può bloccare la produzione e l'azione di queste due interleuchine ed è indicato per il trattamento di mantenimento dell'asma grave con infiammazione di tipo 2, aumento degli eosinofili ematici e/o del valore di FeNO in soggetti asmatici con età superiore ai 12 anni e non controllati con la terapia abituale. Tale anticorpo ha dimostrato di poter ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni e di migliorare la funzionalità respiratoria.

CONCLUSIONI

Il concetto di medicina di precisione è l'obiettivo che negli ultimi anni ha alimentato la ricerca nel campo diagnostico e terapeutico e che ha supportato la speranza di poter assegnare ad ogni paziente, affetto da una malattia che è comune ad altri ma unica nella sua peculiarità individuale, il trattamento riconosciuto più idoneo in quel momento. Nel campo dell'asma bronchiale un passo decisivo verso la realizzazione di questo scopo si è avuto con l'introduzione degli anticorpi monoclonali rivolti contro punti chiave della patogenesi molecolare della malattia. Tutta una serie di altri farmaci biologici è tuttora in corso di sperimentazione per cui è prevedibile che nel prossimo futuro aumenteranno le armi a disposizione dei clinici per poter modificare il danno patologico in maniera più corretta ed efficace, assegnando ad ogni singolo paziente il farmaco più indicato per ottenere il controllo completo della sua malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Update. Available from: www.ginasthma.org.
2. GINA. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management, 2023. Available from: www.ginasthma.org.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. ERS/ATS Guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-373.
4. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J* 2010;17:74-80.
5. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70:376-378.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
7. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-360.
8. Robinson D, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley A, et al. Predominant TH2 like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
9. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Feb;135(2):299-310.
10. Autori vari. Gestione appropriata dell'asma grave. *Tendenze Nuove* 2/2017.
11. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med.* 2013;1:639-652.
12. Chiu, C.-J.; Huang, M.-T. Asthma in the Precision Medicine Era: Biologics and Probiotics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4528.
13. Hanania, N.A.; Alpan, O.; Hamilos, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011, 154, 573-582.
14. Yancey, S.W.; Ortega, H.G.; Keene, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 139, 1167-1175.e1162.
15. Castro, M.; Mathur, S.; Hargreave, F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, 184, 1125-1132.
16. Fitzgerald, J.M.; Bleecker, E.R.; Nair, P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016, 388, 2128-2141.
17. Brooks, G.D. Updated Evaluation of Dupilumab in the Treatment of Asthma: Patient Selection and Reported Outcomes. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020, 16, 181-187.

L'interazione tra OSAS e Malattie Metaboliche



Desiderio Passali

Professore Ordinario di Otorinolaringoiatria
 Presidente IFOS, IRS ed EUFOS
 Segretario Generale Societas ORL Latina
 Presidente Onorario Società Italiana di Rinologia
 d.passali@virgilio.it



freepik.com/foto-gratuito/vista-del-metro-a-nastro-con-frutta-mela - Immagine di freepik

ABSTRACT

L'Apnea Ostruttiva del Sonno (OSAS) è un disturbo comune caratterizzato da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, portando a interruzioni respiratorie e disturbi del sonno. Studi recenti hanno rivelato che l'OSAS non solo compromette la qualità del sonno e del benessere giornaliero ma è anche strettamente correlata a varie malattie metaboliche, tra cui il diabete di tipo 2. Questo articolo esplora la complessa interazione tra OSAS e disturbi metabolici, mettendo in luce i meccanismi fisiopatologici condivisi e le implicazioni cliniche di questa associazione.

INTRODUZIONE

L'Apnea Ostruttiva del Sonno (OSAS) affligge tra il 4% e il 6% della popolazione generale, manifestandosi con sintomi quali sonnolenza diurna eccessiva, russamento e interruzioni respiratorie notturne. Sebbene in passato fosse considerata una condizione isolata, l'OSAS è ora riconosciuta come un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione, le malattie cardiovascolari e i disturbi metabolici. In particolare, la prevalenza dell'OSAS tra i pazienti con diabete di tipo 2 è significativamente alta, suggerendo un legame fisiopatologico tra queste condizioni.

LA RELAZIONE TRA OSAS E MALATTIE METABOLICHE

Studi hanno dimostrato che l'OSAS può influenzare negativamente il metabolismo glucidico, promuovere l'insulino-resistenza e aumentare il rischio di sviluppare diabete di tipo 2. Queste alterazioni metaboliche sono presumibilmente mediate da una serie di meccanismi, tra cui l'ipossia intermittente, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, le alterazioni ormonali e l'infiammazione sistemica. Inoltre

la resistenza delle vie aeree superiori, spesso aggravata dall'obesità e dalla posizione supina durante il sonno, gioca un ruolo cruciale nell'etiologia dell'OSAS e, di conseguenza, nella patogenesi dei disturbi metabolici associati.

IMPLICAZIONI CLINICHE

La stretta associazione tra OSAS e malattie metaboliche sottolinea la necessità di uno screening routinario dei pazienti affetti da queste condizioni per la presenza dell'altra. In particolare, i pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero essere valutati per i sintomi dell'OSAS, e viceversa, data l'elevata comorbilità e le potenziali implicazioni per il trattamento e la prognosi.

TRATTAMENTO E GESTIONE

Il trattamento efficace dell'OSAS, ad esempio mediante l'uso della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), non solo migliora i sintomi del disturbo del sonno ma può anche avere effetti benefici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici. Tali interventi terapeutici enfatizzano l'importanza di un approccio multidisciplinare alla gestione dei pazienti con OSAS e malattie metaboliche associate, mirando sia a migliorare la qualità del sonno che a ottimizzare il controllo metabolico.

CONCLUSIONI

L'interazione tra OSAS e malattie metaboliche è un campo di ricerca in rapida evoluzione che svela le complesse interconnessioni tra sonno, respirazione e metabolismo. Riconoscere e trattare l'OSAS nei pazienti con disturbi metabolici rappresenta un passo cruciale verso l'ottimizzazione dei risultati clinici e la riduzione del carico di malattia complessivo.

Infezione da Papillomavirus - HPV

Dott. Giuseppe Vocaturo

Specialista in Ginecologia e Ostetricia
Specialista in Oncologia

Già Dirigente Istituto Tumori-Regina Elena - Roma
Già Direttore SSO presso la UOC di Ginecologia Oncologica

U.S.I. Ostiense - Viale M. Polo, 41

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22

U.S.I. Prati - Via V. Orsini, 18

U.S.I. Serpentara - Via G. Pacchiarotti, 95

U.S.I. Igea - Via Igea, 12/a-18



ALCUNE BREVI INFORMAZIONI SUL VIRUS HPV IN 10 DOMANDE

Fino a quando la infezione da HPV era considerata responsabile solo di lesioni di tipo condilomatoso veniva ritenuta di scarsa importanza.

Da quando la comunità scientifica ha, invece, riconosciuto che l'infezione da genotipi ad alto rischio è la causa necessaria del cancro della cervice uterina si è determinata una vera e propria esplosione di studi e ricerche scientifiche(1). Molti studi sono diretti a capire il meccanismo attraverso il quale il virus HPV determini la trasformazione neoplastica non solo a livello del collo dell'utero ma anche a carico di altri organi: vulva, vagina, orofaringe ano e pene(2).

Si cerca anche di definire se esista rischio di sterilità che possa essere determinato dall'infezione(3).

Sono stati, inoltre, messi a punto test per il riconoscimento dei tipi virali ad alto rischio(4) e da pochi anni è disponibile anche il vaccino(5).

Costantemente si studiano e disegnano nuovi scenari per la gestione dell'infezione(6).

Tutto questo ha determinato un enorme impatto socio-sanitario per cui si rende necessaria un' at-

tenzione particolare per la comunicazione all'utenza che deve essere gestita da professionisti dedicati affinché si trasmettano messaggi corretti, completi e non allarmistici.

A tal fine abbiamo ritenuto di rispondere in maniera sintetica alle 10 domande più frequenti che le utenti rivolgono agli esperti:

1. Che cosa è il virus HPV?

- L'HPV (papillomavirus umano) è un virus che provoca una infezione frequentissima, che la maggior parte delle persone prende almeno una volta nella vita.

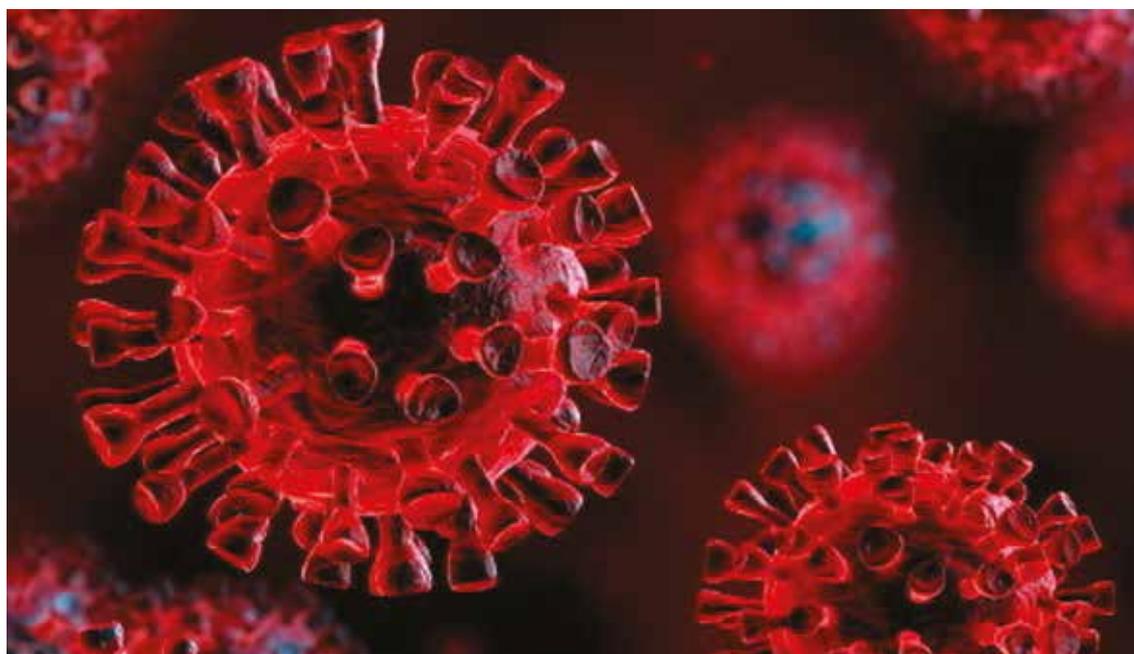
L' HPV non è un unico virus ma una grande famiglia costituita da diverse tipologie, alcune delle quali considerate a "basso rischio" poiché non si associano in genere allo sviluppo di un tumore ed altre definite "ad alto rischio" poiché potenziali fattori di insorgenza del cancro.

HPV ad alto rischio:

16.18.31.33.35.39.45.51.52.56.58.59.66.68

HPV a basso rischio:

6.11.40.42.43.44.54.61.70.72.81.89



2. Cosa provoca?

- Nella maggior parte dei casi l'infezione si risolve da sola e non provoca alcun danno.
- In alcuni casi l'infezione provoca solo lievi modificazioni delle cellule del collo dell'utero, evidenziabili con il Pap test.
- Le alterazioni, se non curate, possono progredire lentamente verso forme tumorali ginecologiche.
- Alcuni soggetti possono sviluppare neoplasie del cavo orale, dell'ano e del pene.

3. Come si prende il virus?

- Si prende per via sessuale, anche se non necessariamente.
- Non si possono escludere vie indirette di infezione dato che il virus è stato trovato anche nella bocca e sotto le unghie.
- Non si ritiene possa essere trasmesso attraverso servizi igienici e asciugamani.
- Mentre è possibile una trasmissione attraverso lo sperma non è stata documentata una trasmissione ematica o tramite il latte materno.
- In alcuni casi l'infezione può essere trasmessa da un partner all'altro anche molto tempo dopo che uno dei due l'ha contratta e quindi può non avere nulla a che fare con l'attuale partner.

4. Le donne che hanno rapporti sessuali con altre donne e le donne bisessuali possono prendere l'infezione da HPV?

- Sì, anche se il rischio di prenderla attraverso rapporti sessuali con uomini è probabilmente maggiore.

5. Come si cura?

- Non ci sono ancora medicine per curare questa infezione.
- La cosa più importante, in caso di positività al test per l'HPV, è individuare le alterazioni cellulari.
- L'unica cosa da fare è, quindi, effettuare visite di prevenzione per individuare e trattare eventuali forme pretumorali.

6. Si può prevenire?

- Il preservativo non garantisce una prevenzione del 100%.
- Da alcuni anni è in commercio un vaccino contro alcuni tipi di virus.

7. Che cosa è il test HPV e come si fa?

- È un test che ricerca il virus su un campione di cellule vaginali, prelevato come il Pap test.
- È in grado di stabilire se il virus presente è a basso rischio oncogeno, cioè solo in grado di provocare lesioni benigne come i condilomi, o ad alto rischio, ossia in grado di provocare alcuni carcinomi.

8. Con il Pap test si vede il virus?

- No, il virus non si vede col Pap test. Col Pap test si evidenziano le modificazioni cellulari dovute alla presenza del virus.

9. Chi deve fare il vaccino?

- La vaccinazione è raccomandata e gratuita per le ragazze che hanno compiuto gli 11 anni.

- Il vaccino è, inoltre, molto efficace per le ragazze fino a 25 anni.
- I vaccini sono efficaci, anche se in minor misura, nelle donne tra i 25 e i 45 anni.

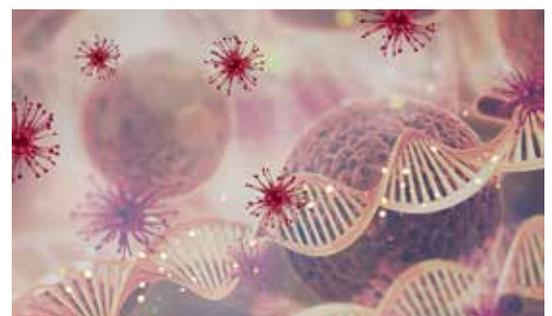
10. Quali sono gli esami di approfondimento in caso di infezione?

- In primo luogo la donna è invitata a sottoporsi alla colposcopia; si tratta di un esame che, grazie ad uno strumento, consente la visione ingrandita del collo dell'utero. In tal modo lo specialista ginecologo è in grado di confermare la presenza di lesioni pretumorali o tumorali, valutarne l'estensione ed eseguire una biopsia per ottenere l'esame istologico della lesione.
- In casi particolari si possono utilizzare esami di approfondimento quali l'endocervicoscopia, l'anoscopia e l'esplorazione del cavo orale.

La trasformazione neoplastica può verificarsi non solo a livello del collo dell'utero ma anche a carico di altri organi : vulva, vagina, orofaringe ano e pene.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch FX, Munoz N. The causal relation between HPV and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65
2. Serranoab B, Brotons M, Bosch FX, Brun I. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 14-26
3. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Jul 27;54(4):50.
4. Ejegod DM, Lagheden C, Bhatia R, Pedersen H, Boada EA, Sundström K, Cortés J, Josè FXB, Cuschieri K, Dillner J, Bonde J. Clinical validation of full genotyping CLART® HPV45 assay on SurePath and ThinPrep collected screening samples according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *BMC Cancer*. 2020 May 6;20(1):396.
5. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:59-72.
6. Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma.



freepik.com/foto-gratuito/fondo-medico- astratto-3d-con-le-celle-del-virus-e-fili-del-dna - Immagine di kjpgarter su Freepik

Claustrofobia e Risonanza Magnetica (RM), perché tormentarsi quando una via d'uscita esiste: la "sedazione cosciente"

Dott. Giuseppe Centola

Medico - Chirurgo
Anestesista Rianimatore

USI Doc Prati - Via Virginio Orsini, 18
U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22
U.S.I. Borghesiana - Via Casilina, 1838



freepik.com/foto-gratuito/paziente-a-tutto-campo-che-riceve-una-risonanza - Immagine di freepik

La vita a volte ci pone di fronte a delle situazioni inevitabili e doverle affrontare senza la possibilità di poter scegliere non è mai gradevole, immaginarsi poi se esse incutono in noi un senso di malessere generale. Il cuore che batte veloce, la sudorazione diventa profusa, anche il semplice respirare può diventare difficoltoso, è come se il nostro corpo si scindesse dalla nostra mente, non riusciamo più a controllarlo, subentrano pianto, attacco di panico, sensazione di morte imminente: la fobia (dal greco phobia, paura). Se la fobia compare quando si è in un luogo chiuso e ristretto prende il nome di claustrofobia (dal latino claustrum, luogo chiuso). Allo stato attuale le ipotesi individuate dalla scienza medica per cercare di dare una spiegazione a questo disturbo sono:

1 - DISFUNZIONE DELL'AMIGDALA: l'amigdala è una regione del cervello che processa tutto ciò che ha a che fare con le reazioni emotive, paura compresa. Secondo alcuni studi, le persone affette da fobie e attacchi di panico avrebbero un'amigdala più piccola rispetto alla media degli esseri umani. Questo potrebbe interferire con il meccanismo del cervello che dà l'avvio alle reazioni: una diversa percezione e valutazione del pericolo genererebbe una paura irrazionale verso situazioni vissute da altre persone come perfettamente sicure(1).

2 - ERRATA PERCEZIONE SPAZIALE: uno studio del Emory University ad Atlanta, in Georgia, ha portato in evidenza che chi soffre di claustrofobia avrebbe un'errata percezione dello spazio intorno a sé. Sembra infatti che i soggetti che hanno paura degli spazi stretti e chiusi non valutino bene le distanze orizzontali, sottostimandole e percependo gli spazi più piccoli di quanto siano in realtà(2).

3 - TRAUMI: l'insorgenza della claustrofobia può essere dovuta all'aver vissuto un evento traumatico. La claustrofobia può essere radicata in esperienze accadute durante l'infanzia e l'adolescenza, o addirittura nella prima infanzia, senza quindi che la persona, una volta adulta, ne abbia memoria cosciente(3). Come, ad esempio, restare bloccati in un bagno senza finestre, essere chiusi in un armadio da bambini per punizione o per una disattenzione, ritrovarsi per un tempo piuttosto lungo in un ascensore guasto, sono solo alcune delle esperienze condizionanti che porterebbero alcune persone a sviluppare la paura irrazionale di ogni spazio chiuso.

4 - EREDITARIETÀ GENETICA E TRASMISSIONE COMPORTAMENTALE: un'altra ipotesi sostiene che esista una predisposizione genetica della claustrofobia, che verrebbe trasmessa alla generazione successiva. Infatti, parenti di primo grado di individui con claustro-

fobia hanno un'alta probabilità di sviluppare lo stesso problema rispetto a individui con parenti di primo grado senza claustrofobia(4).

5 - INTERPRETAZIONE COGNITIVO-NEUROPSICOLOGICA: secondo la tradizione cognitivo-neuropsicologica, la claustrofobia scaturirebbe dalla sensazione di impossibilità fisica di modificare la situazione in atto nel caso in cui si avvertisse uno stato di ansia (per esempio in ascensori, in locali piccoli e/o affollati, sui mezzi di trasporto, ecc.). In soggetti con claustrofobia, inoltre, i sintomi possono essere esacerbati da una maggiore sensibilità e vulnerabilità all'ansia e alla paura di esperire stati ansiosi(5).

6 - INTERPRETAZIONE PSICOANALITICA: la sensazione di mancanza di aria e l'oppressione del senso di chiusura non solo in senso fisico. Secondo l'interpretazione psicoanalitica, la claustrofobia è una reazione a un importante conflitto sul piano psicologico, che viene rappresentato a livello mentale da immagini che scatenano lo stimolo fobico. La sensazione di oppressione può applicarsi, ad esempio, ai legami relazionali o sociali troppo opprimenti, motivo per cui si cerca una maggiore libertà, in grado di far riacquistare i propri spazi. Da qui il senso di soffocamento in ambienti troppo angusti e soprattutto chiusi, dai quali si cerca di scappare ancor prima di esserne rimasti intrappolati(6).

I **sintomi**(7) più comuni sono :

- Sudorazione
- Respirazione rapida o iperventilazione
- Nausea e vomito
- Battito cardiaco accelerato, tachicardia
- Svenimento
- Tremore e brividi
- Vertigine
- Intorpidimento e formicolio
- Difficoltà di respirazione e timore di soffocamento
- Fuga o evitamento

Esistono diversi gradi di fobia, ognuno diverso dall'altro, ogni persona ha delle sensazioni proprie, risponde in modo diverso alle diverse situazioni ed ha sviluppato una serie di personali contromisure per calmare e cercare di tenere sotto controllo la propria fobia.

Le reazioni più forti si hanno in presenza di eventi vissuti come traumatici, ma talvolta la claustrofobia si manifesta a livelli talmente alti che diventa impossibile convincere la persona che ne soffre semplicemente a salire su una metropolitana o su un ascensore. Adirittura, nei casi più gravi, il solo pensiero di esporsi a tali situazioni può innescare attacchi di ansia(8).

La soluzione più rapida, ma anche quella più disfunzionale, per gestire la claustrofobia nel quotidiano è evitare i luoghi che causano attacchi di ansia (evitamento), rendendola una condizione invalidante(9).

Questa soluzione dell'evitamento purtroppo non è praticabile quando bisogna affrontare un esame di risonanza magnetica (RM).

Provate ad immaginare lo stato d'animo di una persona che soffre di questo disturbo quando le viene prescritto un esame di risonanza magnetica.



freepik.com/foto-gratuito/paziente-che-si-prepara-per-la-risonanza - Immagine di freepik

L'apparecchiatura per la RM purtroppo non è molto compliant con chi soffre di claustrofobia(10).

Le strutture più diffuse sono quelle "a tunnel" che consistono in un cilindro lungo circa un metro e sessanta centimetri con un diametro (bore) che varia da 50 a 70 cm, ma comunque aperto ad entrambe le estremità. Esistono apparecchiature RM chiamate "aperte" che riescono ad effettuare la maggior parte degli esami di routine, ma a volte ci può essere la possibilità, che anche con queste, alcuni pazienti con un grado di claustrofobia elevato, non riescano ad eseguire correttamente l'esame, soprattutto per gli esami dell'encefalo e del tratto della colonna cervicale, nei quali vi è una posizione obbligata con lo sguardo rivolto in avanti verso la parte superiore della macchina a causa di un casco (bobina) indispensabile per eseguire l'esame(10,11).

Inoltre può dare ansia anche il solo pensare che, in caso di blocco della macchina, si possa restare intrappolati all'interno, questo non può accadere in quanto vi è la possibilità di estrarre agevolmente e velocemente il paziente.

Cosa bisogna fare per poter eseguire un esame di buona qualità e nello stesso tempo che non comporti angoscia e sofferenza (distress elevato) per il paziente?

Le tecniche anestesologiche moderne propongono la "**sedazione cosciente**", anche chiamata sedo-analgesia; è una tecnica anestesologica che determina rilassamento, amnesia e controllo della fobia durante una procedura diagnostica: al paziente viene somministrata una benzodiazepina (farmaco ansiolitico) direttamente in vena, molto potente ed efficace, ad azione quasi immediata (onset time) e con un recupero altrettanto rapido(12).

Questo farmaco ha la potenzialità di indurre rapi-

Claustrofobia e Risonanza Magnetica (RM), perché tormentarsi quando una via d'uscita esiste: la "sedazione cosciente"

damente uno stato di rilassamento totale, la fobia scompare, ed il paziente si può considerare "non più claustrofobico" per effetto del farmaco ed alla fine ricorderà nulla o poco dell'esame effettuato(12). Durante la sedazione è indispensabile mantenere un minimo stato di coscienza per poter garantire l'immobilità del paziente durante la procedura (nei momenti di sonno profondo si possono verificare dei movimenti spontanei incompatibili con una buona esecuzione dell'esame). Inoltre, è richiesta la collaborazione da parte del paziente per alcune tipologie di esame in cui è necessario, per alcune sequenze, di trattene- re il respiro per alcuni secondi (es. RM addome, RM cardiaca); ma soprattutto, se necessaria durante l'esame la somministrazione di mezzo di contrasto (mdc), il paziente deve essere in grado di poter comunicare tempestivamente eventuali reazioni allergiche.

Prima della sedazione l'Anestesista Rianimatore responsabile della procedura controlla la storia clinica del paziente, prende visione degli esami clinici richiesti, posiziona un ago cannula endovena, che serve per la somministrazione del sedativo e dell'eventuale mezzo di contrasto ove richiesto.

Durante l'esecuzione dell'esame di RM in sedazione il paziente è costantemente monitorizzato e sorvegliato ed ha la possibilità, in tutta sicurezza, di comunicare eventuali disagi.

Terminato l'esame, il paziente rimane in osservazione per circa un'ora; deve avere un accompagnatore ed impegnarsi a non guidare per l'intera giornata.

Le complicazioni sono legate essenzialmente agli effetti collaterali del farmaco somministrato. Tali complicanze sono però molto rare (circa 1 ogni 10.000 pazienti) e sono in genere gestibili(12).

Il livello di sicurezza di questa tecnica è legato all'esperienza degli operatori che devono essere in grado di valutare il paziente prima dell'intervento, di eseguirla in condizioni di sicurezza e in un ambiente con una strumentazione adeguata, con la possibilità di poter monitorare i parametri vitali nel corso della procedura.

La sedazione cosciente è una pratica controllata, sicura ed efficace che permette di superare la claustrofobia in corso di esame di RM.

Permette al tecnico di radiologia ed al medico radiologo di lavorare con tranquillità, con un paziente collaborativo e perfettamente a suo agio e che conserva lo stato di coscienza con la finalità di raggiungere una condizione di rilassamento e controllo della fobia durante l'esame di RM.

BIBLIOGRAFIA

1. Fumi Hayano phd, Motoaki Nakamura md, phd, Takeshi Asami md, phd, Kumi Uehara md, Takeshi Yoshida md, phd, Tomohide Roppongi md, Tatsui Otsuka md, phd, Tomio Inoue md, phd, Yoshio Hirayasu md, phd. (2009). Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.01960.
2. Claustrophobia (Fear of Enclosed Spaces). Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21746-claustrophobia>
3. Claustrophobia. Web MD. <https://www.webmd.com/anxiety-panic/claustrophobia-overview>

4. A El-Kordi^{1,2,8}, A Kästner^{1,8}, S Grube^{1,8}, M Klugmann^{3,9}, M Begemann^{1,2}, S Sperling¹, K Hammerschmidt⁴, C Hammer¹, B Stepniak¹, J Patzig³, P de Monasterio-Schrader³, N Strenzke⁵, G Flügge^{2,6}, H B Werner³, R Pawlak⁷, K-A Nave^{2,3} and H Ehrenreich^{1,2}. A single gene defect causing claustrophobia. *Translational Psychiatry* (2013) 3, e254; doi:10.1038/tp.2013.28. Published online 30 April 2013
5. Brewin CR, Lanius RA, Novac A, Schnyder U, Galea S. Reformulating PTSD for DSM-V: life after Criterion A. *J Trauma Stress*. 2009
6. Ehlers A., Steil R. (1995), Maintenance of intrusive memories in posttraumatic stress disorder: A cognitive approach, *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 23(3): 217- 249.
7. Fritzcher, L (2022). What Is Claustrophobia? Very Well Mind. <https://www.verywellmind.com/claustrophobia-2671681>.
8. Stella F. Lourenco, Matthew R. Longo, Thanujeni Pathman. Near space and its relation to claustrophobic fear. *Cognition*, 2011; 119 (3): 448 DOI: 10.1016/j.cognition.2011.02.009
9. Valdiney V. Gouveia¹; Emerson-Diôgenes de Medeiros; Rildésia S. V. Gouveia; Walberto S. Santos; Pollyane K. C. Diniz. Claustrophobia Questionnaire: evidences of its validity and reliability. *Interamerican Journal of Psychology*. Interam. j. psychol. v.42 n.3 Porto Alegre dez. 2008.
10. Grieco A. , "La Risonanza Magnetica", 2011;
11. Seifert V., Zimmermann M. , et al., "Open MRI guided surgery", Springer, Verlag, 1999;
12. Revisione AIFA del 29/11/2023 di GU Serie Generale n.306 del 27-12-2021.



freepik.com/foto-gratuito/radiologo-che-regola-lo-scanner-prima-dell-esame-medico-di-un-paziente - Immagine di Drazen Zigic

Streptococco pneumoniae e vaccinazione



Giovanni Puglisi

Primario Emerito
Azienda Ospedaliera S.Camillo-Forlanini
Pneumologo

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22

U.S.I. Ostiense - Viale Marco Polo, 41

U.S.I. Lido di Ostia (Villa del Lido) - Viale del Lido, 3

MORFOLOGIA E STRUTTURA DELLO STREPTOCOCCO PNEUMONIAE

Lo *Streptococco pneumoniae* (o pneumococco) è un batterio molto diffuso, comunemente presente nel tratto respiratorio di bambini e adulti sani. I quadri patologici riguardano in particolare i lattanti fino a due anni di età, gli anziani e i soggetti affetti da varie patologie. È un gram-positivo, privo di motilità, asporigeno e anaerobio facoltativo, con preferenza a crescere in anaerobiosi in quanto capace di un metabolismo energetico esclusivamente basato sulla fermentazione dei carboidrati in acido lattico e pertanto indifferente alla presenza o meno di ossigeno. Lo *Streptococcus pneumoniae* è caratterizzato dall'aggregazione a coppia delle cellule batteriche. Di forma ovale e con le estremità di ogni paio appuntite, a forma di punta di lancia (Fig.1). Nella Fig.2 presente la colorazione di un campione di espettorato, che illustra la presenza di pneumococchi e granulociti polimorfonucleati. Gli pneumococchi appaiono disposti a coppie caratteristica frequente che è valsa la denominazione di "diplococchi". Nei terreni di coltura si possono presentare sotto forma di aggregazione a catenella (Fig.3).

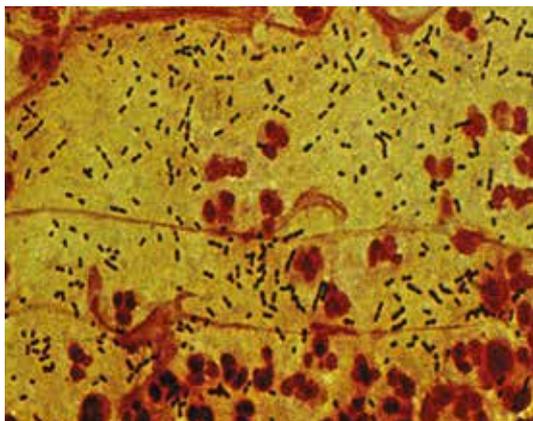


Figura 1

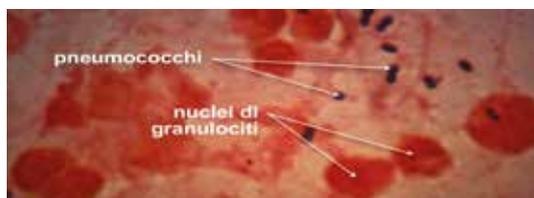


Figura 2



Figura 3 – Microfotografia elettronica dello *S.pneumoniae*

La struttura dello *S.pneumoniae* è costituita dalla capsula, dalla parete cellulare, dalla membrana cellulare e dal citoplasma (Fig.4 e 5).

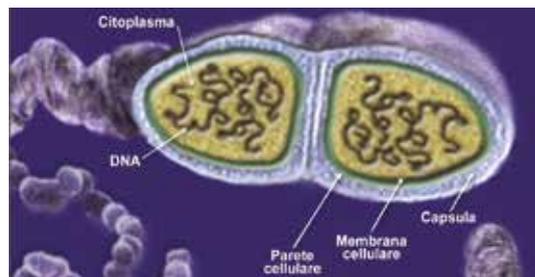


Figura 4 – Sezione trasversale della struttura dello *S.pneumoniae*

COMPONENTI DELLA STRUTTURA DELLO STREPTOCOCCO PNEUMONIAE

- **Capsula:** polisaccaridi di alto peso molecolare
- **Parete cellulare (cell wall):** peptidoglicano (catene parallele di un eteropolimero costituito da N-acetilglucosamina e acido N-acetilmuramico, unite tra loro trasversalmente da legami peptidici); acidi lipoteicoici (più esternamente)
- **Membrana citoplasmatica:** mosaico proteo-lipidico con funzione di permeabilità selettiva nei confronti delle sostanze extracellulari

Gram-positive Cell Wall

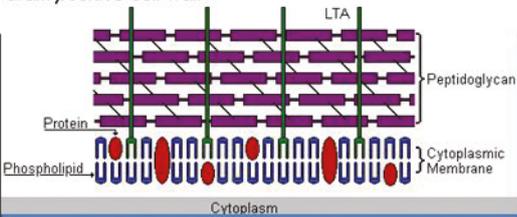


Figura 5

Streptococco pneumoniae e vaccinazione

Virulenza dello *S.pneumoniae*

Sulla parete di *S. pneumoniae* sono, inoltre, presenti più di 500 proteine, alcune legate alla membrana plasmatica (lipoproteine), altre direttamente associate alla parete batterica. Una di queste, la pneumolisina (Fig.6), ha caratteristiche di patogenicità interferendo con l'azione del complemento e permettendo che il batterio sopravviva al burst ossidativo delle cellule fagocitiche. Negli ultimi 20 anni è emersa chiaramente l'importanza delle proteine per la virulenza di *S. pneumoniae*. La ricerca in quest'area è stata stimolata dalla consapevolezza che le proteine dello pneumococco rappresentano una strada promettente per lo sviluppo di vaccini comuni a tutti i sierotipi di pneumococco. Di conseguenza, il numero di potenziali fattori di virulenza che sono stati caratterizzati sono aumentati enormemente negli ultimi anni. Accenneremo pertanto solo ad una selezione dei fattori di virulenza dello pneumococco che sono promettenti candidati all'uso come antigeni vaccinali.

Fattori di virulenza (Tabella I). Quando lo pneumococco entra in contatto con l'organismo sfrutta la virulenza della capsula per inibire l'opsonizzazione da parte della componente C3b del complemento dell'ospite, prevenendo così di essere fagocitato. La capsula è la conditio sine qua non del potere patogeno di ogni stipite pneumococcico: i polisaccaridi capsulari infatti sono essenzialmente privi di tossicità ma svolgono una potente azione antifagocitaria. Per le sue proprietà acide e idrofile la capsula favorisce la sopravvivenza degli pneumococchi in un mezzo liquido. Le nicchie mucosali nasofaringee e i siti d'infezioni dell'apparato respiratorio dove si ha un'abbondante produzione di muco sono un perfetto habitat che protegge gli pneumococchi

dalla fagocitosi e che permette loro di crescere liberamente. Altri fattori di virulenza risiedono nelle proteine di superficie. Ne esistono almeno 500 alcune associate alle membrane oltre alla parete cellulare. Fra queste ultime è importante una famiglia di proteine leganti colina (CBP). Tutti i membri condividono l'estremità C-terminale legata alla colina mentre l'estremità N-terminale differiscono in base alle diverse funzioni. Fattori come PspA (fattore protettivo), LytA, B, C (autolisina), CpbA (adesina) sono determinanti della virulenza appartenenti a questa famiglia di proteine. Giova sottolineare che lo pneumococco produce numerose sostanze tossiche e riferire di nuovo in questo senso della pneumolisina, una emolisina appartenente alla famiglia delle citolisine tiol-dipendenti. Come la streptolisina O degli streptococchi emolitici è una proteina monomerica che polimerizza sulla membrana delle cellule sensibili, formando oligomeri eptamerici tubulari che si inseriscono nella porzione lipidica della cellula attaccata formando così dei pori che alterano gli scambi della cellula con l'ambiente causando la morte per apoptosi. La pneumolisina inoltre inibisce il battito delle cellule ciliate che rivestono il tratto respiratorio, così come la proliferazione linfocitaria e l'attività fagocitaria dei neutrofilii. Infine può stimolare le cellule del sistema immunitario a produrre citochine infiammatorie. La pneumolisina crea dei pori all'interno del doppio strato fosfolipidico della membrana della cellula ospite e determina alterazioni che portano come conseguenza finale alla lisi cellulare. Vengono considerati fattori di virulenza anche i pili. Queste strutture filamentose che partono dalla superficie cellulare agevolano l'adesione promuovendo così la colonizzazione delle vie respiratorie.

Proteine di superficie dello pneumococco A and C (PspA and PspC); adesione pneumococcica e virulenza A (PavA); ENOLASE (Eno); pneumolisina; autolisina A (LytA); e antigene pneumococcico di superficie A legante metallo proteina (PsaA, acquisizione di ferro da parte del pneumococco (PiaA) e assorbimento di ferro da parte del pneumococco (PiuA)

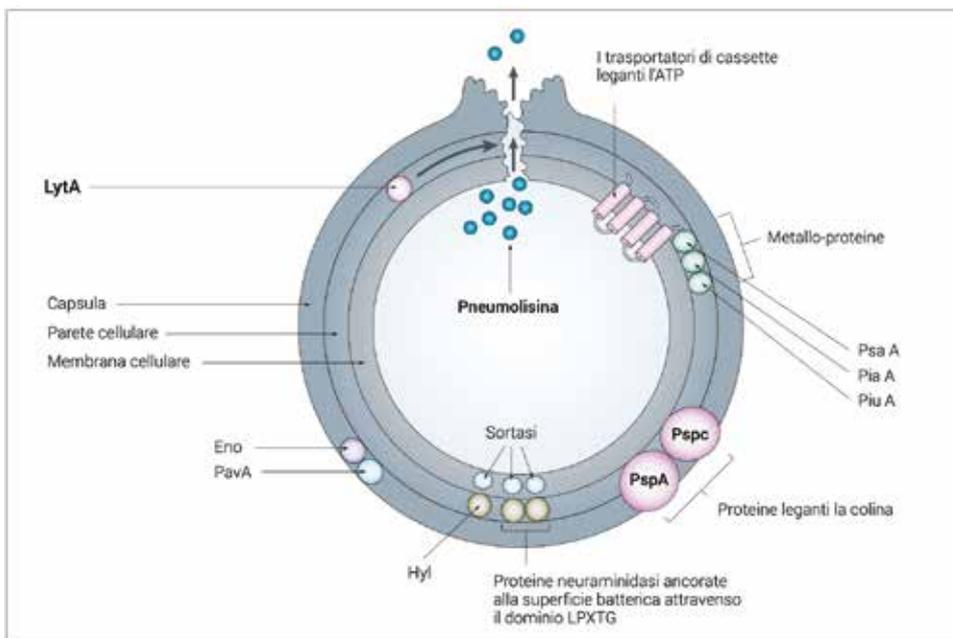


Figura 6 – Fattori di virulenza pneumococcica – Virulenza multiforme

Tabella 1

Fattori di virulenza	Meccanismi patogenetici
Capsula	Inibisce l'opsonizzazione e la fagocitosi
Pili	Inizia l'adesione cellulare, stimola la produzione di TNF
Parete cellulare	Ha un ruolo proinfiammatorio: <ul style="list-style-type: none"> • produzione IL1 con successivo danno epiteliale • aumento della permeabilità vasale • attivazione dei neutrofili • interferenza con la via alternativa del complemento
Pneumolisina	Ha un'azione citotossica/citolitica a seconda della sua concentrazione
Neuramidasi	Favorisce l'esposizione dei recettori
Autolisina	Rilascia pneumolisina, ac.teoico e frammenti di peptidoglicano che potenziano l'infiammazione
Permeasi	Facilita l'adesione
PspA	Interferisce con il ruolo protettivo del complemento
Proteasi di IgA1	Riduce i meccanismi immunitari mucosali da parte delle IgA1

Il ciclo vitale dello *Streptococcus p.* e la patogenesi della malattia pneumococcica (colonizzazione e diffusione)

Lo *Streptococcus pneumoniae* colonizza la mucosa del tratto respiratorio superiore. Questo è il prerequisito sia per la trasmissione ad altri individui che per la malattia invasiva nel portatore. La disseminazione, oltre l'epitelio nasale, può portare a malattie invasive per Diffusione diretta: Otitite media, Sinusite, Polmonite, Meningite; per Diffusione ematogena: Meningite, Endocardite, Artrite, Osteomielite (Fig.7 e Fig.8)

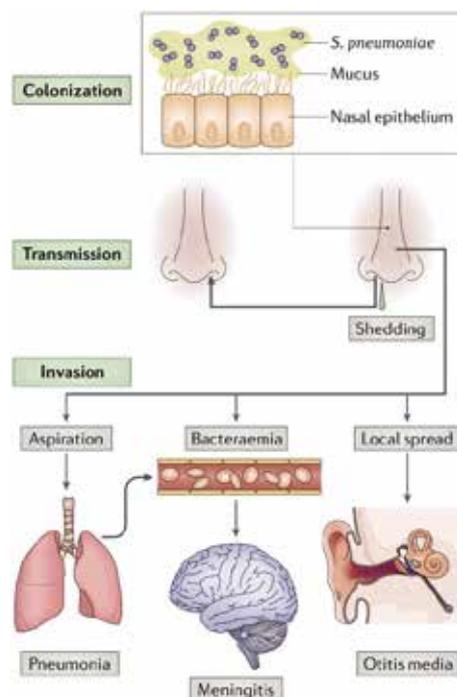
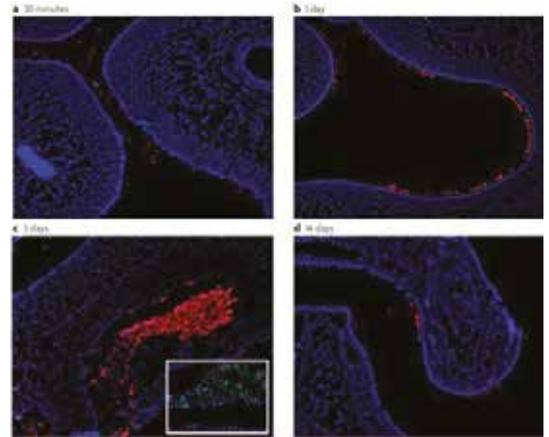


Figura 7

Figura 8 - Colonizzazione nasale dello *Streptococcus p.*

Progressione della colonizzazione nasale di topi BALB/c con un isolato di pneumococco di sierotipo 23F. a-d mostrano la progressione dell'infezione da 30 minuti a 14 giorni dopo l'infezione (ingrandimento x 40). I batteri (in rosso) sono stati rilevati utilizzando antisieri specifici per il sierotipo. Il tessuto del topo è stato colorato con DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindolo: blu). L'insero in c mostra i neutrofili colorati (verde) con un anticorpo per Ly6-G murino. Images courtesy of A.Roche. University of Pennsylvania

Malattia pneumococcica invasiva

Si definisce Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD - Invasive Pneumococcal Disease) l'isolamento di *S.pneumoniae* da un sito normalmente sterile (sangue, liquido cefalo-rachidiano, liquido delle sierose). L'incidenza della IPD è influenzata da: posizione geografica, periodo dell'anno, età, comorbidità e stato vaccinale. In Europa secondo l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) nel 2018 sono stati segnalati 24.663 casi confermati di malattie invasive da pneumococco da 29 Paesi (tasso di notifica 6,2 casi per 100.000 abitanti).

A livello nazionale, secondo l'ultimo rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità sulle Malattie Batteriche Invasive pubblicato nel 2021 e relativo al periodo 2018-2020, nel 2020 sono stati segnalati 499 casi di IPD, nel 2019 1679 casi, nel 2018 1547 casi. Quadro clinico più frequente: sepsi/batteriemia (tra il 37% e il 39% dei casi) e polmonite associata a sepsi/batteriemia (tra il 33% e il 36%), seguite dalla meningite associata o meno a sepsi/batteriemia (tra il 23% e il 26%). (Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. Rapporto 2020. Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità).

Streptococcus pneumoniae e Vaccini antipneumococchi

Sono attualmente riconosciuti più di 90 sierotipi, raggruppati in almeno 40 sottogruppi, importantissimi per valutare i tipi di pneumococco epidemiologicamente più coinvolti nelle diverse patologie e prevalenti nelle diverse aree geografiche.

Lo *Streptococcus pneumoniae* possiede una capsula polisaccaridica che lo rende resistente all'opsonizza-

Streptococco pneumoniae e vaccinazione

zione e alla fagocitosi ed è considerata il principale fattore pneumococcico di patogenicità.

I ceppi capsulati possono provocare malattia nell'uomo, mentre i ceppi acapsulati sono normalmente avirulenti. Attualmente sono a disposizione due approcci alla vaccinazione pneumococcica:

- Vaccino Polisaccaridico non coniugato
 - Vaccino 23 valente PPV 23 autorizzato dal 2010
- Vaccino Polisaccaridico coniugato (coniugato con la proteina CRM197, una variante non tossica della tossina difterica)
 - 13 Valente PCV 13 autorizzato dal 2010
 - 15 Valente PCV autorizzato dal 2022
 - 20 Valente autorizzato dal 2022

Entrambi i vaccini hanno come costituente essenziale i Polisaccaridi Capsulari che sono in grado di indurre la produzione di anticorpi tipo specifici che attivano e fissano il complemento e promuovono la opsonizzazione batterica e quindi, la Fagocitosi. La differenza tra vaccino polisaccaridico non coniugato e coniugato è legata al livello di protezione: il primo dà una protezione meno duratura nel tempo, stimolando solamente i linfociti di tipo B; il secondo, stimolando anche i linfociti T, offre una protezione maggiore, sia per durata che per efficacia.

Vaccino polisaccaridico (PPSV23)

Sierotipi: 1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,15F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F. Costituito da antigeni capsulari purificati, diretto contro i 23 sierotipi, viene somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Ogni dose contiene il fenolo come conservante, ma non contiene né adiuvanti né antibiotici. Più dell'80% degli adulti sani sviluppa una risposta anticorpale contro i sierotipi contenuti nel vaccino, generalmente entro 2 o 3 settimane dalla vaccinazione. Nella popolazione anziana e negli individui con patologie croniche o immunodeficienze, le risposte anticorpali potrebbero non essere efficaci. Gli anticorpi persistono elevati per almeno 5 anni in adulti sani, ma hanno un declino più veloce in persone con un certo grado di comorbidità. Il vaccino PPSV23, che riesce a prevenire circa il 60-70% dei casi di malattia invasiva la cui efficacia è tuttavia di molto ridotta nelle persone immunocompromesse, è ancora raccomandato, in associazione al vaccino coniugato, nei pazienti che hanno un rischio maggiore di sviluppare malattia severa. Le componenti dunque polisaccaridiche di questo vaccino stimolano una reazione immunitaria di tipo primario ma non creano una memoria immunologica. Gli anticorpi possono essere rilevati dalla terza settimana successiva alla vaccinazione e diminuiscono dopo 3-5 anni. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha consigliato la vaccinazione:

- Per adulti sani oltre i 65 anni
- Soggetti di età compresa tra i 2 ed i 65 anni con:
 - Fattori di rischio quali deficit immunitari da malattia (HIV, leucemie, linfomi, morbo di Hodgkin, mieloma multiplo, neoplasie) o da terapia (trattamenti cortisonici, radio e chemioterapici)
 - Cardiopatie, patologie polmonari, diabete, alcolismo, epatopatie croniche

- Trapianti di rene, di midollo osseo, di cuore
- Soggetti che vivano in case di cura, strutture a lunga degenza e RSA.

Ricapitolando i limiti di questo vaccino polisaccaridico:

- la mancanza di una completa risposta prima dei 5 anni di età insieme alla scarsa immunogenicità per i sierotipi che danno infezioni nel bambino
- la mancata stimolazione dei linfociti T e delle cellule di memoria; i polisaccaridi infatti non interagiscono con le cellule T del sistema immunitario (caratteristiche legate alla T-indipendenza dei polisaccaridici) ma solo con le cellule B e stimolano solo una risposta immunitaria di tipo primario
- la breve durata dell'efficacia. Non essendo in grado di indurre una memoria immunitaria, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticca dopo rivaccinazione
- presenta il fenomeno dell'iporesponsività, cioè lo sviluppo di una risposta immunitaria con un titolo anticorpale ridotto dopo dosi successive di vaccino. Per tale motivo si raccomanda di non superare le 2-3 dosi nell'arco della vita.

Tutto ciò comporta una capacità protettiva insufficiente sotto i 2-3 anni ed è proprio nei lattanti che si osserva la massima frequenza delle forme invasive. In Italia il PPSV23 è stato commercializzato a partire dal 2000 ed indicato per l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti dal vaccino nei soggetti di età pari o superiori a 2 anni, ad elevato rischio patogenetico e mortalità da infezione pneumococcica. Non è tuttavia efficace nella prevenzione dell'otite media acuta, della sinusite e delle comuni infezioni del tratto respiratorio superiore. La natura della risposta immunitaria indotta rende ragione del fatto che il vaccino polisaccaridico abbia indicazione solo per soggetti con età > 24 mesi, età in cui il sistema immunitario ha raggiunto un grado di maturità tale da garantire un'efficace risposta T-dipendente.

Oltre PPSV23

La scarsa immunogenicità di tale vaccino ha indotto quindi alla realizzazione di nuovi vaccini glicconiugati, in cui i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (coniugati) ad una proteina carrier altamente immunogena (carrier proteico-anatosina tetanica o difterica). Appartengono a questo gruppo di vaccini coniugati il 7-valente ed il 13-valente. La coniugazione dei polisaccaridi batterici con proteine carrier determina una risposta anticorpale T-dipendente conseguente all'attivazione delle cellule T CD4+. La caratteristica principale di tale risposta è quella di indurre la produzione di anticorpi IgG ad elevata affinità ed un numero maggiore di cellule della memoria. La conseguenza è la formazione di una memoria immunologica che assicura una protezione prolungata. Il primo vaccino reso disponibile sul mercato è stato il vaccino coniugato 7-valente (PCV7), introdotto negli Stati Uniti nel 2000. Scelti i 7 sierotipi maggiormente responsabili delle malattie invasive da pneumococco (responsabili dell'80- 97.7% delle IPD).



it.freepik.com/foto-gratuito/ragazzo-del-primo-piano-che-ottiene-il-vaccino - Immagine di freepik

Vaccino pneumococcico coniugato 7-valente (PCV7)

Sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. L'introduzione del PCV7 dall'anno 2000 ha avuto un impatto positivo sulle infezioni pneumococciche:

- Diminuzione della incidenza complessiva della IPD:
 - Per diminuzione dell'IPD nella popolazione pediatrica vaccinata
 - Per riduzione nella popolazione adulta (effetti indiretti dell'immunità di gregge sulla trasmissione dello pneumococco)
 - Riduzione del rischio di meningiti e setticemie
 - Riduzione dei ricoveri per meningite e polmonite pneumococcica nei bambini e negli adulti
 - Riduzione delle infezioni delle vie respiratorie alte ed inferiori
 - Prevenzione di almeno il 25% di tutte le polmoniti dell'infanzia e dell'otite media acuta
 - Contemporaneo aumento dei casi di infezione e colonizzazione naso-faringea da parte dello pneumococco a causa di sierotipi non inclusi nel vaccino PV7.
- In Italia, così come negli altri stati, il PCV7 è stato utilizzato fino al 2010 e poi sostituito con un vaccino coniugato anti-pneumococco che ha conferito un ampliamento della copertura vaccinale per altri 6 sierotipi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), il PCV13. Nonostante l'ampia disponibilità di vaccini efficaci, lo *Streptococcus pneumoniae* continua ad essere la principale causa di polmoniti e infezioni batteriche invasive che colpiscono i bambini e la popolazione adulta.

Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13)

Introduzione del PCV13 nell'anno 2010:

- Comprende i sierotipi già presenti nel PCV7 più 6 sierotipi addizionali : 1,3, 5, 6A, 7F e 19°

- Diminuzione del 93% dei casi di IPD fra i bambini <5 anni e riduzione della incidenza di IPD nella popolazione non vaccinata (fenomeno della immunità di gregge)

Inizialmente, i vaccini coniugati erano autorizzati per i bambini fino a 5 anni di età; dal 2012 l'indicazione è stata gradualmente estesa a tutte le fasce di età. (Istituto Superiore Sanità - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. Dicembre 2013.)

I dati dell'Active Bacterial Core Surveillance negli Stati Uniti indicano che la frequenza di IPD da ceppi penicillino-resistenti tra i bambini di età inferiore ai 5 anni è diminuita del 64% dopo l'introduzione vaccinale; allo stesso modo, i tassi di IPD da ceppi penicillino-resistenti tra gli adulti di età ≥ 65 anni sono diminuiti del 45% nello stesso periodo, suggerendo un effetto gregge. Uno studio di sorveglianza condotto in 8 ospedali pediatrici negli Stati Uniti ha riscontrato un calo della proporzione di isolati resistenti a penicillina e a ceftriaxone, dopo l'introduzione del PCV13. In un ulteriore studio, tra gli adulti di età ≥ 65 anni, i tassi di IPD con ceppi antibiotico resistenti attribuibili a sierotipi inclusi nel PCV13, ma non nel PCV7, è diminuito tra il 2009 e il 2013 da 4,4 a 1,4 casi ogni 100.000 abitanti. Secondo il piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019, la vaccinazione con PCV13 è raccomandata:

- in tutti i nuovi nati: 3 dosi al 3°, 5° e tra l' 11° e 13° mese di vita;
- in bambini compresi tra i 12 e i 23 mesi: due dosi con intervallo di almeno 2 mesi fra

le due somministrazioni;

- in bambini compresi tra 2 e 5 anni: una dose singola;
- in bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7: una dose singola;
- nelle categorie a rischio fino a 5 anni una dose di PCV13
- nei soggetti ≥ 65 la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico.

Sebbene il PCV abbia ridotto drasticamente l'incidenza della malattia invasiva causata da sierotipi del vaccino negli Stati Uniti, si è notato l'incidenza di batteriemie causate da sierotipi non inclusi nel vaccino.

Vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (PCV20)

Nonostante la diminuzione complessiva della IPD dopo l'impiego dei citati PCV, persistendo una sostanziale quota di malattia dovuta ai sierotipi non inclusi nei vaccini coniugati, è sorta l'esigenza di espandere ulteriormente la copertura vaccinale per contrastare la malattia pneumococcica.

Ecco la nascita di un nuovo vaccino con sierotipi addizionali (PCV 20 valente) che contiene i componenti di PCV-13 e 7 sierotipi addizionali (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), selezionati sulla base di svariati fattori:

- l'associazione con l'aumentata severità della malattia
- il potenziale invasivo del batterio

Streptococco pneumoniae e vaccinazione

- la resistenza antibiotica
- la prevalenza, quale causa di PD pediatrica nell'era post-PCV

Questi sierotipi sono tra le cause prevalenti di IPD pediatriche nei paesi con programmi di vaccinazione con PCV in atto: 22F (5,3% deicasi), 12F (4,3%), 33F (4,5%), 15B (3,7%), 10A (3,4%), 8 (2,2%), 11A (2,0%)

Dati di sorveglianza del Center for Disease Control and Prevention hanno registrato che nel 2018 questi 7 sierotipi da soli sono stati responsabili negli USA per circa il 37% delle IPD nei bambini <5 anni.

Prevenar20/Apexxnar PCV20

- Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato, 20-valente, vaccino per la protezione degli adulti contro l'infezione polmonare e le malattie invasive
- Contiene componenti provenienti da 20 diversi tipi di *S. pneumoniae*, i sierotipi già presenti nel PCV13 più 7 sierotipi addizionali: 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F coniugati individualmente alla proteina CRM197 difterica non tossica; contiene piccoli quantitativi di polisaccaridi estratti dalla "capsula" che avvolge il batterio *S. pneumoniae*. Il vaccino viene anche adsorbito (fissato) su un adiuvante in alluminio (una sostanza che aiuta a rafforzare la risposta immunitaria al vaccino).
- Lo ha autorizzato dal 14 febbraio 2022 l'EMA (European Medicines Agency) da somministrare per via intramuscolare in singola dose, il cui obiettivo è quello di aiutare a proteggere gli adulti dai venti sierotipi responsabili della maggior parte delle infezioni pneumococco correlate
- Questi ultimi sette sierotipi hanno provocato, nel 2018, il 28% delle patologie generalizzate pneumococciche

Il vaccino garantisce la più ampia copertura sierotipica tra tutti i vaccini coniugati attualmente disponibili; la sua indicazione riguarda tutti i soggetti maggiorenni.

Segnalazioni AIFA 2020 sui vaccini PPSV23

Complessivamente sono state inserite 112 segnalazioni di eventi avversi, rappresentati principalmente da: reazione locale, generalizzata, dolore, edema, febbre, prurito e artralgia.

Segnalazioni AIFA 2020 sui vaccini PCV10 – PCVS13

Totale delle segnalazioni inserite nel 2020 relative ai vaccini pneumococcici coniugati:

- 539 SU 664 (interessando principalmente i bambini sotto i 2 anni di età):
- Febbre, Reazione locale, Reazione cutanea generalizzata, Irritabilità, Pianto, nausea vomito e diarrea, convulsioni ed altre.

PCV15 – 20

- La sicurezza e l'efficacia di entrambi i vaccini nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili

Popolazioni Speciali

- Non ci sono dati in popolazioni speciali.
- Sono disponibili dati limitati provenienti da stu-

di clinici con PCV 13 (un vaccino pneumococcico coniugato costituito da 13 polisaccaridi coniugati che sono contenuti anche in PCV 20) in adulti a più alto rischio di infezione da pneumococco sia in individui immunocompromessi o dopo trapianto di midollo osseo.

Effetti indesiderati

- Da 1 (uno) a 6 (sei) mesi dalla vaccinazione sono stati riscontrati i seguenti effetti:
- Dolore al sito di iniezione
- Dolore muscolare
- Affaticamento
- Mal di testa
- Dolore articolare

Questi eventi sono risultati generalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dopo la vaccinazione.

Considerazioni conclusive

- Gruppi di ricerca indirizzati allo sviluppo di nuovi vaccini che sfruttino vie alternative ai soli sierotipicapsulari. Le alternative in lavorazione comprendono:
 - l'uso di vaccini con nuovi frammenti proteici,
 - vaccini preparati con microrganismo intero,
 - combinazioni dei PCV con antigeni proteici.
 - combinazioni degli attuali PCV con proteine pneumococciche



freepik.com/foto-gratuito/stetoscopio-con-forma-polmonare-sulla-scrivania - Immagine di freepik

- Tra le proteine e le componenti pneumococciche in studio, possiamo menzionare le proteine leganti la colina (CBPs, choline binding proteins), le idrolasi mureiniche (LytA, LytB e LytC), la pneumolisina (dPly), le lipoproteine (PsaA), le neuraminidasi (Nan ABC), l'alfa glicerofosfato ossidasi (GlpO), le componenti del pilus pneumococcico (RrgA, RrgB e RrgC), il fattore di allungamento Tu (Tu fsp), la proteina legante i nucleosidi (PnrA) e la proteina di superficie K (PspK).
- Utilizzare un vaccino a microrganismo intero o la sua forma attenuata. I vaccini del tipo WCV (Whole-Cell Vaccine, WCV) sembrano essere una strategia promettente per arrivare ad una copertura vaccinale sierotipo-indipendente che abbia costi di produzione contenuti, consentendo un accesso più agevole alla vaccinazione nei Paesi in via di sviluppo, finora limitata dai costi dei PCV.
- Oltre ai WCV, un altro indirizzo di studio è fornito dalla coniugazione dei polisaccaridi capsulari pneumococcici (CPS) con proteine pneumococciche.
- Le strategie future: non concentrarsi solo sull'eradicazione del batterio che porta con sé anche l'eliminazione di coonie innocue per evitare un disequilibrio della flora batterica con una sostituzione di altri batteri fino ad oggi limitati dalla presenza dello *Streptococcus pneumoniae*

BIBLIOGRAFIA

1. Kadioglu A et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(4):288-301
2. Aras Kadioglu, Jeffrey N Weiser, James C Paton, Peter W. Andrew The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Apr;6(4):288-301
3. Hyams C, Camberlein E, Cohen JM. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms *Infect Immun* 2010;78(2):704-15
4. McDaniel LS, Thornton JA, McDaniel OD. Use of Cdna microarrays to analyze responses to pneumococcal virulence factors. *Indian J Med Res* 2004;119(Suppl):99-103.
5. Weiser et al. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(6):355-367
6. Nelson, A. et al. Capsule enhances pneumococcal colonisation by limiting mucus-mediated clearance. *Infect. Immun.* 75, 83-90 (2007).
7. P.R. Murray, K.S. Rosenthal. *Microbiologia medica.* Ottava edizione. 2017 Ed. EDRA
8. Pink Book. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: course textbook-14th edition (2021). Centers for Disease Control and Prevention
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000, 106:362-6
10. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D et al. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14:61-64
11. Spoulou V, Victoratos P, Ioannidis et al. Kinetics of antibody concentration and avidity for assessment of immune response to pneumococcal vaccine among children with bone marrow transplants. *J Infect Dis* 2000; 182:965-9.
12. Blumberg EA, Brozena SC, Stutman P et al. Immunogenicity pneumococcal vaccine in heart transplant recipients *Clin Infect Dis* 2001; 32:307-10
13. Gruppo di Lavoro del CNESPS. ISS. Dati ed evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. Dic 2013 pp 11-12
14. Douglas, R. M., Paton, J. C., Duncan, S. J. & Hansman, D. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J. Infect. Dis.* 148, 131-137 (1983).
15. Pollard AJ, Perret KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009;9:213-20.
16. Cardinale F, Ciofi degli Atti M, Bartolozzi G et al. Basi genetiche della risposta immune alle vaccinazioni. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2012;38-54
17. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR et al. Which pneumococcal serogroups cause invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I *Clin Infect Dis* 2000;30(1):100-21
18. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M et al. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31(5):501-8.
19. Hsu H, Shutt K, Moore M et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:222-56.
20. Esposito S, Lizioli A, Lastrico A et al. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months age. *Respir Res.* 2007;8(1):12.
21. Eskola J, Kilpi T, Palmu A. Otitis media study group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344(6):403-9.
22. Nieddu F, Moriondo M, De vitis E et al PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine* 2017;13;35(11):1544-50.
23. Reingold, A. et al. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7 valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998-2003. *MMWR* 54, 893-897 (2005).
24. Steenhoff, A. P., Shah, S. S., Ratner, A. J., Patil, S. M. & McGowan, K. L. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 42, 907-914 (2006).
25. Senders S et al. Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(10):944-951

Romanes Wheelchair Rugby: sport e divertimento a ruota libera!

La squadra di rugby in carrozzina di Roma che unisce determinazione, ironia e cuore

Romanes Wheelchair Rugby

Sede Legale: Piazzale delle Belle Arti, 2 - 00196 Roma
info@romanes.it - www.romanes.it



Nel fervore sportivo di Roma, una squadra si distingue per la sua grinta, la sua determinazione e, soprattutto, il suo spirito contagioso: i Romanes Wheelchair Rugby. Questi non sono solo atleti, sono guerrieri della carrozzina, pronti a sfidare le avversità con un sorriso e un pizzico di ironia che li rende unici nel loro genere.

Che si tratti del “#6Sedie-6 Nazioni Sedute” o di una semplice partita di allenamento, i Romanes portano con sé un mix esplosivo di contatto, foga e divertimento.

Immaginatevi una squadra di ragazzi e ragazze, ognuno con la propria storia, ognuno con la propria battaglia, riuniti intorno a una palla e a un sogno condiviso: giocare, battersi, divertirsi. I Romanes non sono solo una squadra di rugby, ma una famiglia che abbraccia la diversità, che ride insieme, che lotta insieme e che, alla fine della giornata, festeggia insieme le vittorie e affronta insieme le sconfitte.

Una famiglia fatta non solo di giocatori, ma di meccanici per la manutenzione delle carrozzine, medici, fisioterapisti, allenatori e dirigenti, tutti uniti, spinti dalla passione per lo sport e dalla voglia di far crescere una realtà che da anni partecipa al campionato italiano di wheelchair rugby insieme ad altre sei squadre provenienti da tutta Italia, che si scontrano in un girone all'italiana per determinare la formazione campione d'Italia.

Nel rugby in carrozzina, sport paralimpico affascinante e dinamico, le squadre sono composte da quattro giocatori, due difensori e due attaccanti, ognuno con differenti abilità e utilizzando sedie speciali appositamente progettate per affrontare gli impatti del gioco. Le sedie degli attaccanti sono modellate in modo più

arrotondato, mentre quelle dei difensori sono dotate di “rostri” per agganziare e bloccare gli avversari. Nonostante l'assenza di contatto fisico diretto tra giocatori, i contatti tra le carrozzine possono essere sorprendentemente intensi e spettacolari.

L'obiettivo del gioco è segnare superando la linea di meta con la palla in mano. Questo mix di strategia, velocità e abilità fisica rende il rugby uno sport coinvolgente ed emozionante da guardare e praticare.

I Romanes, inoltre, sono un'impresa sociale nel vero senso della parola: creare opportunità per le persone affette da disabilità per tirarli fuori di casa e via dalla depressione. E come potete immaginare, la depressione non ha davvero spazio quando si è immersi nel sudore per rincorrere un avversario per bloccarlo scontrandosi con la carrozzina o quando bisogna fare una finta e liberarsi per ricevere il pallone e segnare una meta.

Valerio Bernabò, ex nazionale italiano di rugby a XV, ora Direttore Operativo dei Romanes spiega:

“I Romanes mi hanno insegnato il senso profondo dell'essere e fare squadra perché come dice il nostro Presidente Rufo Iannelli ‘Nel rugby in carrozzina è necessario essere una persona a cui manca qualcosa, perché ci sono gli altri che hanno un ruolo che aiuta a completare un quadro più grande.’

Questo è il nostro senso di essere Romanes: siamo nati con l'obiettivo ambizioso non solo di promuovere l'opportunità di praticare sport per le persone disabili, ma miriamo anche a creare un modello di impresa sportiva, sociale ed inclusiva, capace di utilizzare lo sport come forza positiva per migliorare la società”

Il club si impegna costantemente a coinvolgere un numero sempre maggiore di persone, sia come

Romanes Wheelchair Rugby



giocatori che come sostenitori, come ha fatto negli ultimi anni attraverso il progetto **"I-Wheel Training Camp"**, sviluppato in collaborazione con un altro ex nazionale di rugby Martin Castrogiovanni nel cuore delle montagne di Piancavallo durante la **"Castro Rugby Academy"**. Questa collaborazione non solo incarna l'impegno per l'integrazione e l'inclusività, ma la rottura di barriere preconcette. I bambini dell'Accademy hanno avuto l'opportunità di seguire gli allenamenti e le partite degli atleti paralimpici di fama internazionale presenti al campo, soprattutto, vivere e partecipare attivamente al wheelchair rugby attraverso sedute di allenamento vere e proprie.

Tuttavia, il Training Camp non si è limitato alla formazione sportiva. Un aspetto fondamentale è stato l'accento posto sulla creazione di campioni non solo in campo, ma anche nella vita. L'esposizione dei bambini a questo sport ha aperto la porta a nuove passioni e interessi, offrendo loro la possibilità di sognare e aspirare a grandi cose come il vero spirito dello sport deve fare: andare oltre i confini e trasformare le vite attraverso la passione e la determinazione.

L'obiettivo, oggi, per i Romanes è quello di ospitare un'edizione degli Europei di Wheelchair Rugby a Roma, creare un centro sportivo paralimpico polifunzionale e fare in modo che il wheelchair rugby sia uno sport sempre più seguito, amato e rispettato e, soprattutto, che non sia considerato meno perché paralimpico.

Quindi, la prossima volta che sentirete parlare dei Romanes Wheelchair Rugby, ricordatevi di guardare oltre il campo e vedere la vera essenza di questa straordinaria squadra: la forza di volontà, l'ironia e, soprattutto, il cuore che li rende unici nel loro genere. E magari, se avete la fortuna di vederli giocare, unitevi al coro di tifosi che li sostiene con tutto il cuore, perché una cosa è certa: con i Romanes, non ci si può che divertire e sorridere, anche nelle situazioni più difficili.



Il procedimento diagnostico in medicina e in allergologia

Dott. Battista Roberto Polillo

Specialista in allergologia e immunologia clinica
U.S.I. Ostiense - Viale Marco Polo, 41



CHE COS'È LA DIAGNOSI

La diagnosi, termine di origine greca con il significato di "giudizio", è in medicina la determinazione della natura o della sede di una malattia in base alla valutazione dei sintomi e dei segni clinici.

La diagnosi dunque consiste nell'inquadrare i sintomi soggettivamente riferiti dal paziente e i segni oggettivamente rilevati, tramite la visita medica o gli accertamenti strumentali (laboratoristici, di imaging come RX, Tac, Rmn, istologici etc) in un complesso clinico ben definito che assume il nome di una specifica malattia (se originata da un unico agente eziologico come il tetano, la lue, la TBC, l'infarto miocardico etc) o di una altrettanta specifica sindrome (se originata da più agenti eziologici come la sindrome nefrosica, la sindrome mediastinica o le fibrosi polmonari, etc.). Ne va di conseguenza che in medicina le malattie sono solo quelle riconosciute dalla "nosologia" ufficiale redatta e aggiornata dalla comunità scientifica sulla base della presenza di ben determinate caratteristiche cliniche o di score clinici validati.

Il ragionamento clinico alla base della diagnosi

La formulazione di una diagnosi corretta richiede l'adozione di una coerente metodologia di indagine che, partendo dai sintomi riferiti e dai segni clinici rilevati, consenta di formulare una prima ipotesi diagnostica.

Questo processo, tuttavia, non deriva da una semplice sommatoria dei sintomi che man mano si delineano come la febbre, il dolore, le alterazioni della cute e dei diversi organi etc (processo induttivo) ma dalla loro compatibilità con una idea "preesistente" di malattia che il medico ha intuitivamente colto (processo deduttivo) osservando il paziente (1).

In altre parole il medico deve avere memorizzato, dopo anni di studio e di pratica clinica, le forme "tipiche" e "ideali" delle diverse malattie e ogni volta deve valutare se gli elementi clinici riferiti a quello specifico paziente sono compatibili e indicativi di una di queste.

Forme e copie: patologia e clinica medica

In questo processo, le malattie nosologicamente definite corrispondono a quelle che Platone chiamava "idee" o "forme" intese come modelli eterni ed immutabili del reale, localizzate nell'empireo. Ad ogni "forma", perfetta e immutabile, corrispondeva per il grande filosofo nel mondo reale una sua "copia" un'ombra, secondo il mito della caverna, che ne rappresentava la traduzione mutevole ed imperfetta (2).

In medicina vale questo principio ed infatti lo studio universitario della "patologia medica" ha per oggetto proprio le "essenze universali e standardizzate delle malattie" intese come idealtipo generalizzato di ciascuna di esse, mentre la "clinica medica" è lo studio della interazione delle malattie con quello specifico

paziente e delle variazioni sintomatologiche e semiologiche che si determinano in virtù del suo particolare corredo genetico, della pressione esercitata da stili di vita e ambiente o infine dalle presenza di altre malattie concomitanti.

I passi successivi

Una volta formulata la prima ipotesi diagnostica, il cui momento centrale, ribadisco, è la raccolta accurata delle notizie cliniche (anamnesi) e l'altrettanto esaustivo esame obiettivo, il medico ne verifica la fondatezza attraverso le indagini strumentali e i dati di laboratorio, pronto a riconsiderare l'ipotesi iniziale se emergono elementi non compatibili o contraddittori. Un tipo di ragionamento che potremmo definire incrementale perché procede per continui aggiustamenti.

Il caso specifico dell'allergologia

In allergologia valgono identici principi anche se tale percorso è più accidentato per la presenza di alcuni fattori confondenti:

- 1) la scarsa conoscenza della materia, il cui insegnamento universitario è fortemente carente;
- 2) l'insufficiente numero di medici specialisti nella disciplina e l'emergere, in sostituzione, di nuove professioni non sufficientemente competenti del campo;
- 3) il peggioramento della qualità dell'aria causato dall'inquinamento ambientale con la presenza di alti livelli di particolato fine e CO₂ che inducono sintomi sovrapponibili a quelli allergici e, ove presenti, li accentuano, confondendo le diagnosi;
- 4) il fumo attivo e passivo di sigaretta con effetti irritanti sulle vie respiratorie;
- 5) l'erronea percezione del paziente che interpreta come allergici sintomi che tali non sono anche a causa delle pressioni del mercato.

Quest'ultimo punto è particolarmente vero per quanto riguarda le problematiche alimentari (gonfiore addominale, aerofagia, meteorismo, etc.) nel cui campo l'industria dei cosiddetti prodotti naturali ha imposto, anche grazie a professionisti compiacenti, una serie di miti (la nocività del glutine, del nichel, del lattosio, del lievito o dell'istamina) per promuovere nuovi costumi, regimi dietetici alternativi e lucrosi consumi alimentari.

E così, pur in mancanza di prove convincenti sulla effettiva responsabilità patogenetica di tali nutrienti ed elementi presenti nei cibi, si è creato un redditivo commercio, contrapposto a quello tradizionale, di cibi privi di essi o cosiddetti a basso contenuto (*gluten free, nichel free, senza lattosio, etc.*) e si sono inseriti nuovi professionisti (il nutrizionista, il medico olistico) che spesso promettono soluzioni tanto miracolose quanto irrealizzabili.

L'intolleranza agli zuccheri non assorbibili FODMAPs

Una semplificazione della realtà perché spesso i disturbi di cui soffre il paziente sono il frutto di diete squilibrate o dell'eccesso di zuccheri non assorbibili (FODMAPs) (3) presenti in molti cibi come pane, carciofi, cicoria, legumi e frutta e non del glutine, del nichel o dell'istamina. Da cui consegue che per risolvere i problemi deve essere adottata una strategia dietetica in cui si inizia con una dieta povera di tali zuccheri e, una volta ottenuto un miglioramento dei sintomi, si procede reintroducendo i diversi gruppi di alimenti una volta a settimana (cicoria e broccoletti, aglio e cipolla, fagioli e altri legumi, etc.) e si verifica se vengano tollerati e, nel caso contrario, si consiglia di eliminarli o ridurne stabilmente la quantità.

Un percorso che richiede tempo, pazienza e competenza ma che può portare a ottimi risultati e ad una vera e nuova consapevolezza dietetica da parte dei pazienti.

I postulati di Koch per l'identificazione dell'agente causale delle malattie e sue applicazioni in allergologia

Dobbiamo a Robert Koch i postulati indispensabili per attribuire ad un agente infettivo la responsabilità nella genesi di una malattia (4).

Studiando il bacillo Antracis, Koch stabilì infatti che per essere causa di una data malattia un agente infettivo deve soddisfare le seguenti condizioni:

- (a) Deve essere associato a una sindrome clinica specifica (la forma);
- (b) Deve essere isolato in coltura pura;
- (c) Deve riprodurre la malattia re-inoculandolo in un animale recettivo;
- (d) Deve essere re-isolato da quest'ultimo animale.

Questi principi, seppure adattati e integrati, possono e devono essere applicati anche in campo allergologico per l'identificazione di una patologia allergica e del suo allergene causale. Facciamo dunque il caso di un'allergia alimentare alle arachidi (5):

- 1) le arachidi, come tutta la frutta secca, possono indurre a distanza di minuti o ore dalla loro assunzione una reazione allergica acuta che si può esprimere con forme cliniche diverse a gravità crescente: prurito orale, edema delle labbra e del faringe, orticaria, diarrea acuta, dispnea e anafilassi;
- 2) l'alimento a cui hanno fatto seguito i sintomi deve contenere arachidi o in forma pura o come contaminante in tracce di cui il paziente poteva non avere contezza (allergene nascosto);
- 3) la nuova somministrazione di arachide (con eccezione di cui parleremo successivamente) deve indurre identici sintomi clinici (test di provocazione orale da utilizzare in caso di incertezza);
- 4) devono essere rilevabili attraverso specifici test, sulla cute o nel sangue del paziente, anticorpi di classe IgE specificatamente rivolti contro uno o più allergeni presenti nelle arachidi (Arah1, 2, 3, 6, 8 o 9).

Il rispetto di tali postulati è dunque condizione essenziale per potere attribuire un ruolo causale alle arachidi nella genesi della patologia riferita dal paziente e definire tale quadro sintomatologico col nome di orticaria o anafilassi di natura allergica specificando anche le classi di allergene/allergeni responsabili: allergia alle proteine di deposito (presenza di IgE verso Ara h2-3), a LTP (presenza di IgE verso Arah 9) o a PR10 (presenza di IgE verso Arah 8).

Come in ogni regola esiste, ovviamente, un'eccezione e questa in allergologia alimentare consiste nel fatto che talvolta un cibo induce reazioni, anche gravi, solo in presenza di co-fattori scatenanti.

Capita infatti che un soggetto allergico alla pesca, alla frutta secca o al grano possa tollerare tali alimenti in condizioni standard ma se questi vengono consumati assumendo alcool, farmaci come FANS o inibitori della secrezione gastrica tipo PPI o facendo uno sforzo fisico immediatamente prima o nelle due ore successive, possono scatenare orticaria o, nei casi più gravi, anafilassi, esponendo il paziente a gravi rischi.



Il procedimento diagnostico in medicina e in allergologia

Si tratta della cosiddetta *"orticaria/anafilassi da alimenti indotta da sforzo fisico"* (6), che bisogna conoscere per poterla diagnosticare evitando che il paziente vada incontro a nuovi episodi progressivamente più impegnativi, come spesso mi è capitato di osservare nella mia pratica clinica.

L'anamnesi allergologica

Non si insisterà mai abbastanza sul ruolo che l'anamnesi riveste in medicina e in particolare in campo allergologico. Senza una corretta anamnesi è impossibile ipotizzare un verosimile nesso di causalità tra quadro clinico e allergene specifico.

Ovviamente in campo allergologico la raccolta dell'anamnesi assume alcune caratteristiche tipiche.

Nel sospetto di un'allergia da inalanti (pollini, polveri, muffe o epiteli di animali, specie gatto) devono essere indagati i tempi di insorgenza dei sintomi respiratori. Un inizio troppo precipitoso dei sintomi, come una crisi di starnuti e rinorea a immediato seguito dell'inalazione di un odore o un profumo intenso, è indicativo di una rinite irritativa. Le reazioni allergiche al contrario necessitano di un tempo di insorgenza più lungo ma una volta iniziate perdurano nel tempo.

L'insorgenza delle pollinosi è in funzione della stagione di pollinazione delle diverse piante e quindi in presenza di segni clinici evocativi bisogna verificare quale sia il polline presente, in che concentrazioni e se le prove allergiche sulla cute e sul sangue evidenziano una sensibilizzazione a quel medesimo allergene. La mancata corrispondenza tra sintomi, stagione e test allergometrici positivi rende impossibile una diagnosi certa in quanto si può essere sensibili ad un polline (test positivo) ma non essere allergico se i sintomi compaiono in tempi sfasati rispetto alla pollinazione. Lo stesso ragionamento deve essere fatto con gli acari della polvere la cui massima attività allergizzante avviene nei mesi ottobre - dicembre. Anche in questo caso ci deve essere corrispondenza tra periodo di attività, sintomi e test allergometrici, non essendo sufficiente una semplice positività ai test allergometrici per diagnosticare un'allergia agli acari.

Capita spesso invece di osservare pazienti con sintomi primaverili che vengono sottoposti a vaccinazione desensibilizzante per gli acari per il riscontro di una positività dei test in mancanza di reale rapporto di causalità tra allergene e sintomatologia.

Le conseguenze delle false diagnosi di allergia alimentare e di allergia farmacologica

Le indagini epidemiologiche condotte in molti paesi hanno dimostrato come nel campo allergologico ci sia una profonda distanza tra l'autodiagnosi di allergia riferita dal paziente e quella effettivamente accertata. Questo vale per le patologie respiratorie ma ancora di più in campo alimentare dove i pazienti che si dichiarano allergici a un qualche tipo di alimento alimentare sono stimati nel 10% per ridursi al 3% se la diagnosi viene formulata da uno specialista (7).

Il paziente, dunque, tende ad eliminare alimenti ritenuti ingiustamente nocivi ma non sa che i regimi di esclusione possono portare come conseguenza a vari effetti collaterali; incremento ponderale (come nel caso della dieta gluten free), deficit di alcuni nutrienti

come la dieta di esclusione di latte e latticini o di proteine nelle diete vegane non correttamente eseguite, aumento della spesa per l'alto costo di tali regimi alternativi e infine limitazioni sociali specie nelle occasioni conviviali.

Per i farmaci, argomento ancora più complesso dal punto di vista diagnostico, la situazione è ancora peggiore perché molti pazienti etichettati a torto come allergici non lo sono affatto (il caso tipico è quello del bambino che presenta un rash mentre assume antibiotici per una malattia febbrile o delle reazioni non meglio specificate per anestetici locali).

Conseguenza di tale erronea diagnosi è l'esclusione di un'intera classe di farmaci e la necessità di ricorrere a molecole alternative spesso meno efficaci, più costose di quelle ingiustamente evitate e talvolta responsabili dell'insorgenza di resistenze batteriche nel caso di antibiotici; argomento già sviluppato in un precedente numero del *Caduceo* a cui si rimanda per un approfondimento.

A questo si aggiunge, nel caso degli anestetici, il rifiuto da parte degli odontoiatri o dei chirurghi di somministrare tali farmaci (difficilmente responsabili di reazioni) anche in assenza di una chiara sintomatologia, rinviando così cure dentarie o piccoli interventi. Anche questo più volte verificato nella mia ormai lunga pratica clinica.

CONSIDERAZIONE CONCLUSIVE

In allergologia, come in ogni altra disciplina medica, la raccolta dell'anamnesi e la visita del paziente rivestono un ruolo fondamentale per potere pervenire a una diagnosi corretta.

Premessa indispensabile è tuttavia che il medico abbia ben chiare le "forme" con le quali le malattie si manifestano pur nella variabilità del caso particolare. La diagnosi è, dunque, un "riconoscere" segni e sintomi come elementi costitutivi di una specifica malattia. Un processo di indagine metodologica che richiede competenza, curiosità intellettuale, aggiornamento continuo e una buona dose di umiltà, facendo proprio, contro tutti i faciloni che popolano il nostro mondo, il detto di Socrate "so di non sapere".

BIBLIOGRAFIA

1. Dialogo sulla diagnosi. Un filosofo e un medico a confronto di Dario Antiseri (Autore) Vito Cagli (Autore) Armando Editore, 2008
2. Quindici lezioni su Patone Mario Vegetti Einaudi 2003
3. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review Fabiana Zingone et al Nutrients 2023
4. A spirit of scientific rigour: Koch's postulates in twentieth-century medicine Christoph Gradmann* Microbes and Infection 16 (2014)
5. gE-Mediated Peanut Allergy: Current and Novel Predictive for Clinical Phenotypes Using Multi-Omics Approaches Rebecca Czolk et al. Frontiers in immunology 2021
6. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: A Distinct Form of Food Allergy—An Updated Review of Diagnostic Approaches and Treatments Witchaya Srisuwatchari et al Foods 2023
7. Management of Food Allergies and Food-Related Anaphylaxis Edward G A Iglesia et al. J AMA. 2024.

Viterbo e le sue acque termali nella storia e nella medicina

Ettore Calzolari

Professore Associato di Scienze Ginecologiche

Chiara Bartolucci

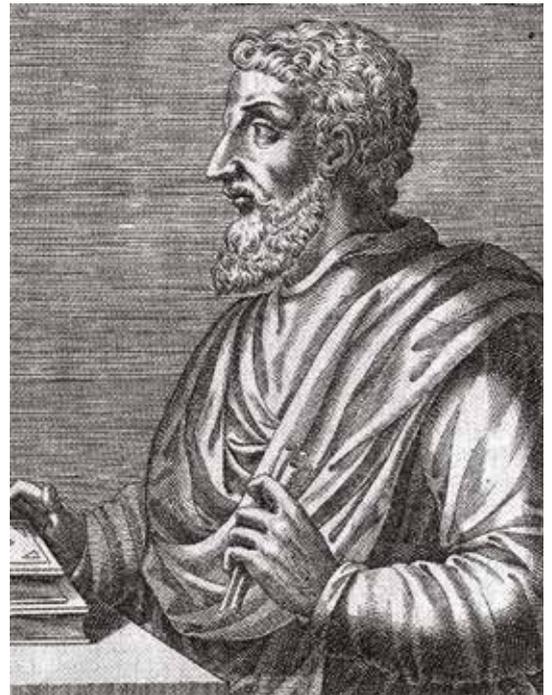
Dottoressa in Lingue e Letterature Straniere, Dottoressa in Ostetricia

La considerazione e la stima per le virtù benefiche delle acque termali del viterbese risalgono a tempi assai remoti. Molti qualificati autori hanno scritto sul tema^{1,2}. Forse una prima testimonianza, tra quelle giunte sino a noi, è quella di Marco Terenzio Varrone (Rieti, 116 a.C. – Roma, 27 a.C.), erudito, letterato, grammatico, militare e agronomo romano, che è probabilmente tra i primi ad accennare nei suoi scritti, intorno al 40 a.C., a delle “*aquae calidae*” che si trovano «in *Tuscis*».³ Strabone, geografo, storico e filosofo greco (63 a.C.–23 d.C) fa un parallelo tra le acque calde viterbesi paragonandole alle italiane più note come quelle di Baia e Pozzuoli.⁴

È impensabile comunque che gli Etruschi, che polarono con la loro civiltà quelle regioni prima dei romani, non conoscessero le manifestazioni così evidenti e suggestive del vasto bacino idrominerale e idrotermale della Tuscia, uno dei più grandi e copiosi di tutta l'Italia, costituito da varie sorgenti, in gran parte ipertermali (da 40 ad oltre 56 °C), per lo più solfureo-solfato-bicarbonato-alcino-terrose. All'origine di questi fenomeni di natura vulcanica vi sono ben 12 chilometri di frattura della crosta terrestre da cui sgorgano da secoli, in maniera spontanea, grazie alla forza dei gas carbonici e solfurei, numerose acque alle quali sono state attribuite da sempre importanti virtù benefiche.

La fiducia di medici e pazienti nei confronti della idroterapia risale infatti a tempi assai remoti e persino, nei pressi del celebre tempio di Coo⁵, le vestigia lasciano pensare che acque di differenti origini e di diversa natura fossero convogliate nei pressi del tempio in varie epoche⁶.

I romani, grandi cultori del termalismo, una volta giunti nella Tuscia, intorno al IV secolo avanti Cristo, non potevano mancare di utilizzare al meglio le sorgenti del viterbese con la costruzione di edifici



Marco Terenzio Varrone parla nei suoi scritti delle acque termali di Viterbo.

adatti e la regolazione idraulica delle sorgenti esistenti, il tutto favorito dalla vicinanza della via Cassia. Alcune di queste strutture continuarono poi ad essere utilizzate ancora alcuni secoli dopo Cristo. Le *Aquae Passeris* sono ricordate nella Tabula Peutingeriana⁷ e da Marziale⁸ nei suoi *Epigrammata lib.VI*. Scribonio Largo, che fu medico dell'imperatore Claudio, durante la spedizione britannica del 43 d.C., consigliava l'uso delle “*aquae ferratae que sunt in Tuscia ad quinquagesimum lapidem*” soprattutto per le patologie della vescica.⁹

Marcello Empirico, scrittore e medico romano, originario della Gallia e autore di opere mediche, anche noto come Marcello di Bordeaux, visse sotto il regno di Teodosio. Nel suo *De Medicamentis*, (quinto secolo d.C. e molto vicino all'opera di Scribonio), compendio di preparati farmacologici derivati dalle opere di molti scrittori medici e scientifici, oltre che dalla medicina popolare e dalla magia¹⁰, cita

¹ L. Salvatelli, *In viaggio per terme, spigolature sulla piana dei Bagni di Viterbo tra XIII e XV Secolo*, in: *Fascinazione etrusca. Viaggiatori, artisti, archeologi, letterati e avventurieri in Etruria tra Medioevo e l'inizio del Novecento, atti del convegno a cura di Francesca Ceci e Stephan Steingraber*, Annulli Editore, Grotte di Castro (VT) 2018 pp. 39-44

² Immacolata Ditaranto - Giuseppe Scardozzi, *Gli impianti termali romani lungo la via Cassia presso Viterbo*. *Journal of Ancient Topography* 26, 2016, pp. 75-158.

³ D'Angelo Edoardo. *Le terme di Viterbo tra medioevo e Rinascimento*. Edizioni del Galluzzo. Firenze 2019

⁴ Strabone. *Della geografia libri 17.* / [volgarizzati da Francesco Ambrosoli]. Francesco Sonzogno. Milano 1827-35

⁵ santuario dedicato al dio della medicina, Asclepio, fondato circa alla fine del IV secolo aC

⁶ Pazzini Adalberto. *Storia della Medicina*. Società Editrice Libreria. Milano 1947

⁷ copia del XII-XIII secolo di un'antica carta romana che mostra le vie stradali dell'Impero romano.

⁸ poeta romano (41-104 dC.), comunemente ritenuto il più importante epigrammista in lingua latina.

⁹ Scribonii Largi. *Compositiones Medicae*. Frambotti. Patavii 1655.

¹⁰ Maiuri Amedeo. *Medicina e magia nell'antica Roma, un caso*

Viterbo e le sue acque termali nella storia e nella medicina

le sorgenti viterbesi per i loro effetti terapeutici su molte patologie.¹¹

In definitiva è possibile ...*affermare (D'Angelo 2019) con certezza che tra la prima e la media età imperiale, per la presenza di una straordinaria concentrazione di complessi termali che sfruttavano sistematicamente le numerose sorgenti esistenti nell'area, Viterbo è senza dubbio uno dei centri termali più importanti della romanità (ma è deducibile una frequentazione già in età tardo etrusca).*

Dopo questo periodo un forte cambiamento (in peggio) nella vita dei bagni viterbesi si colloca al momento del trapasso tra Antichità e Medioevo. Questo si accompagna al generale decadimento della viabilità della Roma imperiale al quale non sfugge ovviamente la via Cassia, arteria vitale anche per il Viterbese e i suoi dintorni.

In ogni caso, sempre vivo rimase il ricordo dell'importanza del termalismo nell'antica Roma, ricordo mantenuto vivo nei secoli dalle imponenti rovine degli impianti termali, visibili nella città di Roma ma anche in tutte le città dove la civiltà di Roma era giunta. Viterbo non ha fatto certo eccezione e per secoli le vestigia di impianti termali nel suo circondario hanno attirato l'ammirazione stupita di artisti e viaggiatori.

Nel XIX secolo, pittori come Laurence Alma Tadema (1836- 1912), contribuirono, attraverso i loro dipinti, a mantenere vivo l'interesse del grande pubblico sulle terme della Roma imperiale attraverso le loro rievocazioni romantiche di ambienti termali romani e dei loro frequentatori. L'interesse per le acque di Viterbo si mantenne sempre vivo anche nel Medio Evo anche se non sono moltissimi gli autori che si sono occupati delle acque e dei loro effetti terapeutici.

Dopo gli arabi Avicenna¹² e soprattutto Rhazès¹³, che furono i primi, in epoca post-romana, a parlare intorno al X secolo di acque calde e minerali, in Italia si ricordano Pietro d'Eboli¹⁴ che nel XIII secolo scrisse sulle acque di Pozzuoli e Pietro d'Abano¹⁵, vissuto tra il 1250 e il 1315, che si occupò delle acque del suo luogo nativo. Più numerose sono invece le opere sui bagni termali e sul loro uso che si ritrovano a partire più o meno dalla metà del XIV secolo. È proprio da questo periodo che si diffondono e si moltiplicano i trattati sui bagni, ormai considerati come luoghi fruibili per le proprietà



Donne romane nel frigidarium delle terme. 1890 - Olio su tela. Da un dipinto di Lawrence Alma-Tadema. Collezione privata

medicinali e terapeutiche delle loro acque¹⁶.

Goffredo da Viterbo (1120, Viterbo - 1196, Viterbo), cronista vissuto nel XII secolo, svolse la sua attività presso la corte di Corrado III e poi di Federico Barbarossa, accompagnandolo in molte delle sue campagne e in missioni diplomatiche. Nei suoi scritti non può fare a meno di accennare ai numerosi bagni termali ancora esistenti nel circondario viterbese ricollegandoli ad una fantasiosa origine infernale (... *Herebus facit fontem igne protervum ... balnea multa paravit*)¹⁷. È lui che nel raccontare della discesa a Roma dell'imperatore di Germania nel 1168, non manca di tratteggiare le qualità dei siti termali, in occasione del passaggio da Viterbo. È addirittura l'inferno (*Herebus*), secondo il cantore del Barbarossa, a fornire il calore delle «molte» sorgenti viterbesi, che rendono la zona fertile ed il popolo che la abita forte e bellicoso.

Intorno al 1300, come accennavamo, vi è un importante risveglio, da parte della classe medica, di interesse nei confronti delle potenzialità terapeutiche e non solo igieniche delle fonti termali.

Gentile da Foligno¹⁸ (Foligno, sul finire del XIII secolo-Foligno, 18 giugno 1348) non manca nei suoi scritti di accennare ai "...*balneis quae sunt prope Pellicanum de Viterbio...*"¹⁹

Michele Scotto²⁰ scienziato, filosofo, astronomo, astrologo, alchimista ed indovino alla corte di Federico II, cita più volte nel suo *liber Particularis*²¹ tra le sorgenti calde quella del Pellicano vicino a Viterbo, probabilmente una deformazione della parola

paradigmatico: Marcello Empirico, «Atrium studi metafisici e umanistici» 2 (2019), 23-34.

¹¹ Bussi Feliciano. *Istoria della città di Viterbo*. Stamperia del Bernabò e Lazzarini. Roma 1742

¹² Nome col quale è noto in Occidente il filosofo e medico musulmano Abū 'Alī Ibn Sīnā (Afshana, presso Buchara, 980 - Hdmadhān 1037).

¹³ Nome con cui era noto nel mondo latino il medico, filosofo e alchimista musulmano di origine persiana al-Rāzī. Nato nella città di Ray, nell'antica Persia, nei pressi di Teheran, nell'854 d. C. circa, ivi morì nel 925.

¹⁴ Pietro da Eboli (in latino Petrus de Ebulo; Eboli, 1150 circa - 1220 circa) è stato un poeta italiano, un cronista e, forse, un chierico, vissuto a cavallo del XII e XIII secolo e vicino alla corte sveva.

¹⁵ Pietro d'Abano, latinizzato in Petrus de Abano o Petrus Pavavinus, è stato un filosofo, medico e astrologo italiano, insegnante di medicina, filosofia e astrologia all'Università di Parigi e dal 1306 all'Università di Padova.

¹⁶ Cristina Pedrana: *Il Liber de Balneis di Pietro da Tossignano*. Estratto da *Bollettino Storico Alta Valltellina* n. 16, Bormio 2013

¹⁷ *Le terme dei papi a Viterbo tra Medioevo e Rinascimento*. A cura di Edoardo D'Angelo. Edizioni del Galluzzo. Firenze 2022

¹⁸ Accademico e commentatore del Canone di Avicenna, fu guida di papa Giovanni XXII nella fondazione dello Studium perugino.

¹⁹ *Le Terme di Viterbo tra Medioevo e Rinascimento*. La trattatistica in latino: pseudo Gentile da Foligno, Girolamo di Viterbo, Evangelista Bartoli, edizione critica. Traduzione e commento a cura di Edoardo D'Angelo, Firenze, SISMEL-Edizioni del Galluzzo, 2019

²⁰ Magister, traduttore arabo-latino, filosofo, enciclopedista, astrologo, scienziato, nacque intorno al 1190.

²¹ *Il Liber Particularis fu voluto per rendere più comprensibile l'astrologia agli studenti*. In quest'opera M. riporta i quesiti che Federico II rivolge allo scienziato: qual è la struttura della Terra? dov'è l'Inferno? perché le acque del mare sono salate? qual è l'attività dei vulcani?



Il famoso medico Gentile da Foligno mentre esamina un campione di urine.

*Bullicame*²².

Gregorio IX²³ probabilmente è il primo Papa che con la sua presenza contribuisce a rinverdire le qualità terapeutiche delle acque del viterbese. È lui infatti a frequentare intorno al 1235 Viterbo e le sue fonti essendo affetto da problemi di calcoli probabilmente vescicali²⁴.

D'altra parte il fatto che Dante (1265 – 1321) citi la fonte del Bullicame per ben due volte nel suo poema, dimostra che la sorgente termale era già ben nota alla sua epoca. Benvenuto da Imola, (in latino Benvenutus Imolensis), o Benvenuto Rambaldi (Benvenutus de Rambaldis) (Imola, 1330-40– Ferrara, 13 agosto 1388), letterato e docente italiano, primo autore che pubblicò un commento esclusivamente dedicato alla Commedia di Dante, parla largamente di questa fonte termale "...quem meretrices... dividunt inter se..." quanto meno a fini igienici se non propriamente terapeutici.

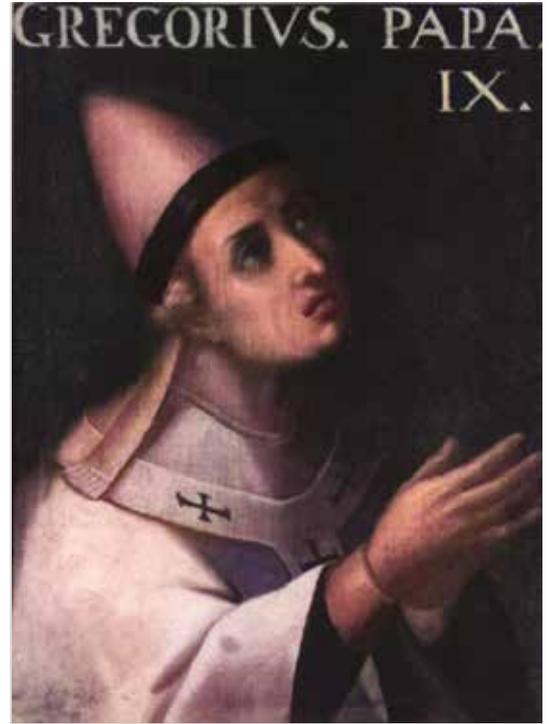
Fazio degli Uberti²⁵ nel "Dittamondo", opera scritta tra il 1346 e il 1367 cita le acque di Viterbo come prodigiose per molti generi di affezioni, in particolare i calcoli vescicali (mal della pietra). Il bollore di questa meraviglia naturale era così intenso secon-

²² Il Bullicame (anticamente Bullicamen) è una sorgente di acqua sulfurea calda (circa 58 °C), situata appena fuori Viterbo.

²³ nato Ugolino di Anagni, indicato anche come Ugolino dei conti di Segni (Anagni, 1170 circa – Roma, 22 agosto 1241), è stato il 178° papa della Chiesa cattolica dal 19 marzo 1227 alla sua morte. Fu il pontefice che canonizzò Francesco di Assisi il 16 luglio 1228, Antonio di Padova il 30 maggio 1232 e Domenico di Guzmán il 3 luglio 1234.

²⁴ I calcoli vescicali e prostatici verosimilmente sono state una delle patologie urologiche più frequenti nell'antichità.

²⁵ (Pisa, 1305 o 1309 – Verona, post 1367) fu un poeta didascalico fiorentino del XIV secolo.



Gregorio IX, tra i primi Pontefici che a Viterbo cercarono sollievo alla calcolosi.



Dante che cita il bullicame viterbese nella sua Divina Commedia.

do questo autore da... "cuocere e spolpare in un momento un intero montone... Seguita or che di Viterbo dica, / che nel principio Vegezia fu detta [...]. / Un bagno v'ha, che passa ogni consiglio, / contra 'l mal de la pietra, però ch'esso / la rompe e trita come gran di miglio [...]. / Io non credea, perché l'avessi udito / senza prova, che il Bullicame fosse / acceso d'un bollor tanto infinito»²⁶

Urbano V²⁷ manda a Viterbo da Avignone un commissione di medici per visitare i siti balneabili e studiare le proprietà terapeutiche delle varie sorgenti. Bonifacio IX²⁸ pur essendo napoletano nel 1404 si

²⁶ Armando Bisanti: *Lecturae - Mediaeval Sophia* 22 (gennaio-dicembre 2020)

²⁷ nato Guillaume de Grimoard (Le Pont-de-Montvert, 1310 – Avignone, 19 dicembre 1370), è stato il 200° Papa della Chiesa cattolica dal 1362 alla sua morte.

²⁸ nato Pietro Tomacelli, è stato il 203° papa della Chiesa cattolica dal 1389 alla morte. Regnò durante lo Scisma d'occidente, mentre il papa rivale, Clemente VII, risiedette ad Avignone sotto

Viterbo e le sue acque termali nella storia e nella medicina

reca Viterbo per completare e consolidare una cura termale iniziata a Pozzuoli. Non è ben noto quale fosse l'affezione che lo costrinse a questi trattamenti.

Nel frattempo tutti i grandi medici continuavano a considerare nei loro trattati le possibilità terapeutiche della balneoterapia cercando di sistematizzare le modalità di trattamento. Giovanni Michele Savonarola (1384-1468) medico, umanista e scienziato italiano tra i più famosi del Quattrocento, professore all'Università di Padova e all'Università di Ferrara, ha cercato di sistematizzare l'uso delle terapie termali secondo criteri precisi. (*De balneis et thermis naturalibus omnibus Italiae*. Sismel 2022). Ugolino da Montecatini (1345 -1425) è stato un altro medico italiano, che può essere anche definito idrologo, che è celebre per aver scritto uno dei più antichi trattati di balneoterapia, in cui fa cenno anche a Viterbo: *De balneorum Italiae proprietatibus ac virtutibus* (scritto nel 1417 e stampato nel 1553).

Nel 1448 viene registrato dalle cronache l'arrivo a Viterbo della madre e della sorella del Papa Niccolò V²⁹ e il fatto che le due donne e il loro seguito si avvalsero per una ventina di giorni dei bagni all'epoca denominati "del Busseto", del "Re Pipino" e "dell'Asinello". In seguito anche il Papa Niccolò raggiunse Viterbo per le cure termali nel 1450 nell'intento di fronteggiare le sofferenze provocate dalla gotta. Fu lui ad ordinare la costruzione di splendidi edifici destinati alle cure termali che nell'uso comune vennero poi denominati Bagni del Papa; a questo scopo incaricò l'architetto Bernardo Rossellino³⁰ perché provvedesse alla... "costruzione di un palazzo da piantarsi sopra quelle sorgive termali, a tutte le spese della Camera Apostolica...". Questo palazzo era "lungo 35 passi e largo 24, con due torrioni in due canti nel fossato del Caldano che esce da Viterbo. Sopra era la volta e merlato d'intorno. [...] Sotto detta volta, era il bagno della Crociata in quattro peschiere (piscine) [...] e il popolo nostro che volle glorificare l'opera sua munificente e insieme la sua venuta, chiamò sin d'allora quella terma il Bagno del Papa"³¹ Fu lui che nel 1450 celebrò il Giubileo. La sua attenzione per le terme può essere collegata al fatto che il pontefice era malato di gotta, il morbo dei ricchi che si cibavano di alimenti grassi e ricchi di proteine. Nonostante i trattamenti termali, negli ultimi tre anni di vita gli acidi urici lo tormentarono fino a portarlo alla morte il 25 marzo 1455.

Dal punto di vista medico, una storia clinica non molto differente fu quella di Papa Pio II, Enea Silvio Piccolomini, capo della Chiesa cattolica e sovrano pontificio dal 1458 fino alla morte avvenuta nell'agosto del 1464. Anch'egli frequentò Viterbo e le sue acque termali nel tentativo di trovare sollievo alla gotta che lo affliggeva.

Il cardinal Bessarione, umanista e filosofo bizanti-

la protezione della monarchia francese.

²⁹ Niccolò V, al secolo Tommaso Parentucelli, 208° Papa della Chiesa cattolica dal 1447 alla morte avvenuta nel 1455.

³⁰ Bernardo Rossellino. Nome con cui è noto lo scultore e architetto Bernardo Gamberelli (Setignano 1409 - Firenze 1464), fratello di Antonio.

³¹ C. Pinzi, *Storia di Viterbo*, Roma, 1887-1899, p. 109 -110.



Maestro Antoine de Bourgogne, Scena di bagno termale, illustrazione dai *Facta et dicta memorabilia* di Valerio Massimo (1470 circa); codice miniato; Berlino, Staatsbibliothek.



Niccolò V, che prese a cuore le sorti delle terme e commissionò all'architetto Bernardo Rossellino "la costruzione d'un palazzo da piantarsi sopra quelle sorgive termali, a tutte spese della Camera apostolica".



Michelangelo Buonarroti a Viterbo avrebbe trovato sollievo per il suo male della pietra.

no, fu anche frequentatore dei bagni di Viterbo per alcuni anni intorno al 1465. Anche questo porporato avrebbe curato la realizzazione di alcune strutture edilizie con lo scopo di migliorare la fruizione dei bagni viterbesi.

Un personaggio di spicco per la storia delle terme viterbesi è l'arcivescovo di Siponto Niccolò Perotti³² che nel 1464 fu rettore della provincia, patrimonio di San Pietro in Tuscia. anche a questo religioso si debbono, a quell'epoca, importanti interventi edilizi per la migliore fruizione dei bagni.

Una battuta d'arresto molto grave per quello che riguardava tra l'altro anche l'attività legata alla fruizione dei bagni di Viterbo coincise nel 1527 con la calata in Italia dei lanzichenecchi, soldati di ventura al servizio dell'imperatore Carlo V d'Asburgo, avversario acerrimo del Papa Clemente VII. Queste truppe, non riuscendo a saccheggiare Viterbo, che si era fortemente asserragliata nelle sue mura, dovettero limitarsi a mettere a sacco i dintorni, danneggiando con l'occasione anche i complessi termali esistenti. Passata questa bufera, riprese la frequentazione dei bagni da parte di coloro che speravano trovare un sollievo alle loro affezioni, in particolare quelle delle vie urinarie. Ecco perché è anche documentata la presenza a Viterbo nel 1549 di Michelangelo Buonarroti. Questi, tormentato come noto dal "Male della Pietra"³³ cercò conforto alle terme del Baruccio. In una lettera scritta al suo nipote Leonardo egli esalta la qualità di quelle acque

³² in lingua latina Nicolaus Perottus (Fano, 1430 circa – Sassoferrato, 14 dicembre 1480), è stato un umanista, filologo e arcivescovo cattolico italiano.

³³ Calcolosi delle vie urinarie.

e i benefici avutine. Di quella sua frequentazione rimangono negli archivi alcuni schizzi dell'artista proprio dei ruderi degli edifici termali romani delle terme del Baruccio.

In quegli anni (1553) il medico piemontese Bartolomeo da Clivolo³⁴ pubblicava in quattro volumi il suo "De Balneorum Naturalium Viribus" dove descriveva anche le virtù delle acque viterbesi.³⁵

Il celebre filosofo Michel de Montaigne (1533 - 1592) fece di Viterbo una tappa significativa dei suoi viaggi, soffermandovisi due volte, nel 1580 e nel 1581; anche lui soffriva di calcoli e ce ne lasciò memoria negli appunti del suo «Journal de voyage en Italie».³⁶

Fu nel 1552 che l'editore Tommaso Giunta in Venezia diede alle stampe un voluminoso trattato di ben 1013 pagine, il "De Balneis" dove venivano passate in rassegna le località termali note a quel tempo.³⁷³⁸

Come era prevedibile non potevano mancare in questa rassegna le "Aque Bullicaminis in Viterbiense Agro." In ogni caso non mancano riferimenti alle altre sorgenti termali esistenti e in particolare anche al bagno detto "della Grotta" definito "eccellentissimo"! Un altro medico dell'epoca, Andrea Bacci, nel 1571 diede alle stampe lo scritto "De Thermis", che trattava delle proprietà terapeutiche delle acque e della loro storia, questo libro gli diede grande notorietà e fu più volte ristampato addirittura sino al 1711.³⁹ Naturalmente non può mancare nel testo un ampio paragrafo relativo al "Bullicanum Viterbij".

Nel 1595 Giulio Durante⁴⁰ pubblica un libro specificamente dedicato alle virtù delle sorgenti termali di Viterbo: "Trattato di dodici bagni singolari. Della illustre città di Viterbo. Di Giulio Durante medico... nel quale distintamente si mostrano, le miniere, l'uso, le virtù, & giouamenti loro... In Perugia: apresso Pietro Paolo Orlando, stampator camerale, 1595", seguito subito dopo, nel 1596, dal medico viterbese Cesare Crivellati (1553 - 1640), con il suo "Trattato dei bagni di Viterbo"; un testo dove vengono precisate le modalità d'uso delle varie sorgenti. Nel 1706 Francesco Foscari, Governatore di Viterbo, realizza cospicui restauri degli edifici destinati alla balneazione. Monsignor Valerio Rota (1662 - 1730), accademico

³⁴ Bartolomeo Viotto da Clivoli, Medico e Professore dell'Università di Torino

³⁵ Luciano Orbat. Le terme viterbesi nella serie "bandi ed editi" dell'archivio Storico Comunale Di Viterbo.

³⁶ "Questa acqua ha un grandissimo grido, e se ne porta via con some per tutta l'Italia... se le attribuisce grande virtù per le cose dei reni..."

³⁷ De Balneis omnia quae extant apud graecos, latinos, et arabas, tam medicos quam quoscumque ceterarum artium probatos scriptores. Junta, Thomas. Venezia 1553.

³⁸ Il volume presente a Viterbo ha una caratteristica che vale la pena di segnalare: è stato parte della biblioteca di Latino Latini, questo grande giurista e uomo di cultura viterbese che visse a Roma nella seconda metà del XVI secolo e che donò la sua biblioteca al Capitolo della Cattedrale di Viterbo dove tuttora si trova. (L.Orbat)

³⁹ Andrea Bacci. De Thermis Andreae Baccii., libri septem, opus. in quo agitur de universa aquarum natura, deque differentiis omnibus ac mistionibus cum terris, cum ignibus, cum metallis, de lacubus, de balneis totius orbis et de methodo medendi per balneas, dei uno que lavationum simul atque exercitationum institutis in admirandis thermis Romanorum. Venezia 1571.

⁴⁰ figlio del famoso medico e fisico Castore Durante.

Viterbo e le sue acque termali nella storia e nella medicina



Viterbo. Edifici Termali in una stampa del XVIII secolo.

degli Ardeni, nel 1709 celebra in poesia le virtù della città di Viterbo e delle sue sorgenti termali. Sotto il Papato di Pio VI nel 1777 vengono restaurati e innalzati edifici per la fruizione delle cure termali. e Domenico Martelli dedica al Cardinale Antonio Casali un'operetta sui bagni di Viterbo, questo mentre fa anche parte di una commissione dedicata alla...

piena ristorazione dei bagni stessi.

È tra Settecento e Ottocento che appaiono i primi studi di consistenza più scientifica e che le ricerche si fanno più accurate: Feliciano Bussi ne parla nella sua Storia di Viterbo (Bussi 1742); il già citato medico viterbese Giandomenico Martelli aveva dedicato il suo trattato alle Acque Caie e alle terme viterbesi (Martelli 1777), Francesco Orioli⁴¹ ne parla in diverse suoi articoli alla metà dell'Ottocento e poi nel volume su Viterbo e il suo territorio (Orioli 1849).⁴²

A quel tempo si cerca di promuovere le virtù delle acque viterbesi non solo come utili nei confronti delle malattie dell'apparato urinario ma come giovevoli per la sterilità; questo argomento sollecita persino la stesura di tesi di laurea in medicina.

Nel secolo successivo, nonostante che nel 1846 il municipio di Viterbo abbia restaurato gli stabilimenti termali riunendo le acque di tre sorgenti tra le quali quella della Crociata e quella della Grotta, l'afflusso di pazienti è, tutto sommato, modesto in quanto la

media annua dei bagnanti a detta del protomedico di Viterbo si aggira intorno alle 250 presenze.

I bagni aprono al 20 giugno e chiudono quando non c'è più un afflusso di bagnanti. È pur vero che l'accesso dalla capitale Roma non è dei più agevoli. Vi è una diligenza che fa servizio giornaliero tra Viterbo e Orte città e stazione della ferrovia Firenze-Napoli distante 22 km. Questo nonostante che a Viterbo, a quanto dicono le cronache, il costo della vita a quell'epoca non fosse eccessivo e... *con non molta spesa sia possibile vivere con decente agiatezza.*

Le vicende storiche, che nel XIX secolo scossero lo Stato Pontificio fino alla sua caduta, ebbero come conseguenza che dal 1849 al 1870 le terme viterbesi vennero perlopiù usate dalle truppe d'occupazione straniere come terme militari. I medici francesi che seguivano le truppe giunte in soccorso del potere papale rimasero infatti favorevolmente impressionati dai benefici e dalle guarigioni che ottenevano per l'azione delle sorgenti di Viterbo.

Dopo l'avvento del regno d'Italia, e con la caduta del governo del Papa, per avere un nuovo impulso alle attività termali e turistiche della città di Viterbo, si dovrà attendere il regime fascista che cercò di incrementare l'afflusso di bagnanti e di turisti anche attraverso iniziative come quelle dei treni speciali, dei dopolavoro e delle altre organizzazioni del regime, ma questa è un'altra storia, ben lumeggiata tra l'altro dal Direttore dell'Archivio di Stato di Viterbo, Angelo Allegrini⁴³.

⁴¹ Francesco Orioli (1783 – 1856) è stato uno scienziato, fisico, filosofo, medico, archeologo, poeta, letterato, avvocato, giornalista e politico italiano. Fu uno dei fondatori della Repubblica Romana.

⁴² Orbat L. (2011) "Le terme viterbesi nella serie "bandi ed editi" dell'Archivio Storico Comunale di Viterbo "Turismo e Psicologia", (1), 355-364.

⁴³ Angelo Allegrini. Direttore dell'Archivio di Stato di Viterbo. Le terme di Viterbo. Una lunga storia tra miseria e nobiltà. 30 Aprile 2021. <http://www.archiviodistatoviterbo.beniculturali.it>



Baumgartner è un romanzo breve, di grande tenerezza e serenità. Una grande storia d'amore. Ha detto Paul Auster, malato, che potrebbe essere il suo ultimo libro. Noi ci auguriamo di no. Intanto, però, insieme a lui ci beiamo di questa verità poetica: non sei mai morto finché è in vita chi ti ama o, anche, semplicemente ti ricorda. *Baumgartner* è letteratura che non muore.

La morte fra poesia e scienza L'amore oltre il tempo di Michele Trecca

«A cosa bisogna credere quando è impossibile appurare la veridicità di un fatto?» E ancora «Se una storia risulta così potente e sbalorditiva da lasciarsi a bocca aperta e ci dà la sensazione di aver cambiato o arricchito o approfondito la nostra visione del mondo, è importante che sia vera?».

Riflettiamo. Della morte non sappiamo nulla. La scienza, ultima dea, si ferma all'orizzonte degli eventi. Le sue verità non vanno oltre il solito fermoimmagine sull'orlo del precipizio. Poi più nulla. Nessuno sa. Tutto è possibile. In questa incertezza, allora, perché non «credere al poeta» come suggerisce Paul Auster in *Baumgartner*?

Baumgartner è un romanzo breve, di grande tenerezza e serenità. Ha detto l'autore, malato, che potrebbe essere il suo ultimo libro. Noi ci auguriamo di no. Intanto, però, insieme a lui ci beiamo di questa verità poetica: non sei mai morto finché è in vita chi ti ama o, anche, semplicemente ti ricorda. In tanti l'hanno già detto. È una speranza comune. Paul Auster le dà nuova forza.

Lui (Seymour Tecumseh *Baumgartner*, Sy per gli amici) è un professore, di filosofia, settantenne. Vedovo da dieci. Lei, Anna, è morta per un'onda anomala, dopo essersi tuffata per un ultimo bagno alla fine di una vacanza. Traduttrice e poetessa, aveva cinquantotto anni e trascorsi giovanili da atleta. Erano l'uno l'amore dell'altro, da sempre. Stessa sensibilità e slancio intellettuale. Un'intesa perfetta, non scalfita neanche dall'impossibilità di avere figli.

Seymour è persona mite e affabile, saggia e generosa. Ha superato il dolore, ma non accetta la solitudine. Gli altri sono per lui parte di sé. Un respiro vitale. Li cerca, come quando scrive cerca le parole necessarie per completare una frase. Ordina libri inutili che neppure scarta dal pacchetto solo per vedere la ragazza che glieli consegna. È stato con altre donne. Ha cercato anche di risposarsi. Non gli andavano incontri a giorni alterni, intervalli di vuoto. Invano. Impossibile ricreare la pienezza di vita del tempo con Anna. Seymour vive a tentoni, cerca un varco nella quotidianità. Stella polare la memoria. Vacilla quella a breve. Rigogliosa, invece, quella di lungo corso degli anni verdi dell'amore. Se la preoccupazione di Sy è non dimenticare di chiudere la patta come ha notato capita a tanti della sua età, segno per lui inequivocabile di decadimento fisico, la sua certezza è che Anna c'è. Comunque. Come ogni mattino la luce del nuovo giorno.

Il romanzo comincia con un susseguirsi di piccoli incidenti domestici fino ad una dolorosa caduta ma Seymour con la consueta bonomia ne incastona il senso in una trama leggera di riflessioni e pur nella difficoltà del momento con la sua cordialità crea i presupposti perché un incontro occasionale diventi un'affettuosa alleanza. La sostanza poetica di S.T. *Baumgartner* (così Sy firma i suoi libri) è la disincantata e virile consapevolezza della propria fragilità.

Ragionevolmente della vita tutti sappiamo che la morte è una certezza, l'amore solo una vaga possibilità. Auster rovescia il paradigma: la certezza dell'amore trascende la morte. Sfuma il confine. Accade, per esempio, che squilli il telefono e quando Sy alza la cornetta sente... la voce di Anna che gli parla del Grande Nulla, «uno spazio nero dove tutto è invisibile, un vuoto nero e silenzioso, l'oblio sconfinato». Possibile? Un sogno? Leggete le pagi-

ne da 46 a 48, poi ne riparliamo.

La credibilità di un romanzo e di ogni suo particolare dipende dalla coerenza complessiva, e cioè dall'interazione fra loro di innumerevoli fattori. *Baumgartner* è un romanzo ricchissimo. L'amore di Sy e Anna nasce nel '68

(«l'anno apocalittico di ferro e di sangue, l'anno dell'esaurimento collettivo americano») e attraversa gli anni dei movimenti di contestazione giovanile. Ha nelle sue vele la forza di quel vento, perciò vola oltre il tempo, come le tante illusioni disseminate allora. Leggi dell'amore di Sy ed Anna e ritrovi un mondo... due e ancor di più, se voltiamo indietro lo sguardo e mettiamo nel conto anche le biografie del padre e della madre di Sy. Vere perle narrative.

Fatta la somma, il romanzo breve *Baumgartner* è un Grande Romanzo Americano con innumerevoli sfaccettature della dura selezione naturale nel Bel Paese delle opportunità. Nel secondo nome di Sy, Tecumseh, c'è l'impronta genetica del padre che, chiamandolo così, ha consegnato al figlio il testimone di un valore: Tecumseh «era un uomo dotato di coraggio, umanità e intelligenza superlativa che provò a unire il suo popolo esteso e variegato nella resistenza agli invasori europei intenzionati a distruggere la nazione shawnee e ogni altra nazione indiana da un capo all'altro di questo continente condannato e intriso di sangue».

Il programma di Sy è meno vasto ma altrettanto ambizioso: valorizzare la copiosa e inedita produzione poetica e letteraria della moglie. Anna non aveva mai voluto pubblicare: «...esiste forse uno scrittore che non vive in quel territorio instabile tra fiducia e disprezzo di sé?». Impegnandosi per la sua opera, è come se Sy prendesse la moglie per mano e facesse insieme a lei il cammino necessario per uscire dalla terra di mezzo dei dubbi e dell'incertezza. Insieme... ma davvero? Sì, perché il Grande Nulla e la vita sono tutt'uno. «Non può essere sicura di niente, dice lei, ma suppone che sia proprio lui a tenerla in quell'incomprensibile al di là, quel paradossale stato di coscienza nella non-esistenza, che prima o poi dovrà finire, secondo lei, ma finché lui sarà vivo e ancora in grado di pensarla, continuerà a risvegliarle la coscienza con i suoi pensieri, tanto che a volte lei riesce perfino a entrare nella sua testa e a udire quei pensieri e a vedere attraverso i suoi occhi quello che sta vedendo lui. Non ha idea di come succeda, né capisce perché sia in grado di parlargli in questo momento, sa soltanto che tra i vivi e i morti c'è un legame, e che un legame profondo come quello che c'era tra loro quando lei era in vita può proseguire anche dopo la morte, perché se uno muore prima dell'altro, il vivo può mantenere il morto in una specie di limbo provvisorio tra la vita e la non-vita, ma quando muore anche il vivo, allora è la fine, e la coscienza del morto si spegne per sempre. Anna si ferma un attimo per ispirare, poi, mentre espira, gli fa una domanda per la prima volta da quando lui ha alzato la cornetta: Tu ci capisci qualcosa? Prima che *Baumgartner* possa risponderle, Anna smette di respirare, smette di parlare e cade la linea».

Baumgartner è un grande inno alla letteratura che più di ogni amore per sempre terrà insieme i vivi e i morti... finché il Sole / Risplenderà su le scaglie umane.

Paul Auster, *Baumgartner*, Einaudi, pagg. 153, € 17,50



Le nostre strutture sanitarie al servizio della tua salute



Unione Sanitaria Internazionale

Tel. 06.32868.1 r.a. Lazio
Tel. 0583.495482 Toscana

LAZIO - ROMA

USI PRATI*

Via V. Orsini, 18 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-18.00

prelievi: 7.00-12.00
domenica: 7.00-13.00 - *prelievi 7.00-11.00*

USI AXA-PALOCCO

Via Eschilo, 191 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI BORGHESIANA*

Via Casilina, 1838 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: lun-ven 7.00-12.00 - sab 7.00-11.00
domenica: 8.00-12.00 - *prelievi 8.00-10.30*

USI COLLATINO

Viale della Serenissima, 22 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-LAURENTINA

Via V. Cerulli, 2/b (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-SERAFICO

Via P. di Dono, 9 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI EUR-MARCONI

Viale G. Marconi, 139 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 36 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 17/b (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

USI PIAZZA VITTORIO*

Via Machiavelli, 22 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00 - sabato 7.00-11.00
domenica: 8.00-13.00 - *prelievi 8.00-11.00*

USI PIETRALATA

Via dei Durantini, 362 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI POLICLINICO

Viale R. Margherita, 279 (RM)
Orari: 7.30-19.00 - sabato chiuso

USI MARCO POLO - OSTIENSE

Viale M. Polo, 41 (Ostiense)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI SERPENTARA

Via G. Pacchiarotti, 95 (RM)
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI PIAZZA MAZZINI

Viale Angelico, 39 (RM)
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI FURIO CAMILLO

Via Cerreto di Spoleto, 9/21 (RM)
Orari: 7.00-19.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI CINECITTÀ

Viale Bruno Rizzieri, 203 (RM)
Orari: 07.00-13.00 • 15.30-18.30 - sab 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI TRIESTE

Corso Trieste, 22 (RM)
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI COLLE PRENESTINO

Via Mirabella Eclano, 27 (RM)
Orari: 07.00-19.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI NUMIDIO QUADRATO

Via Tuscolana, 703 (RM)
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI IGEA*

Via Igea, 12/a (RM)
Orari: 07.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-14.30 - sabato: 7.00-11.00
domenica: 8.00-12.00
prelievi 8.00-10.30

USI IGEA

Via Igea, 18 (RM)
Orari: 08.00-19.00
prelievi 8.00-10.30

USI LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 3 (RM)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI Doc LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 5/a (RM)
Orari: 8.30-13.00/15.30-20.00
sabato chiuso

USI Doc PRATI*

Via V. Orsini, 18 (RM)
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00
domenica: 8.00-13.00

USI Doc PRATI*

Via V. Orsini, 27/a
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00

USI Doc TUSCOLANA

Via Tuscolana, 212/f (RM)
Orari: 8.00-19.00 - sabato 8.00-13.00

TOSCANA - LUCCA

USI CHECK UP Arancio

Via Romana Traversa II^, 35 (LU)
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30
prelievi: 7.30-12.00

USI SAN VITO Sant'Anna

Via Luigi Einaudi, 150 (LU)
Orari: 7.00-18.30 - sabato 7.00-12.30
prelievi: 7.30-15.00 - sabato 7.30-10.30

USI SAN VITO Arancio

Via Romana Traversa II^, 35 (LU)
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30
prelievi: 7.30-11.00

USI SAN VITO Altopascio

Via Camillo Benso di Cavour, 25 (LU)
Orari: 7.00-10.00 - sabato 7.00-9.00
prelievi: 7.00-9.30 - sabato 7.00-9.00

USI SAN VITO Lammari

Via delle Ville, 128 (LU)
Orari: 7.00-10.30 - sabato 7.00-10.00
prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

USI SAN VITO Lunata

Via Pesciatina, 236 (LU)
Orari: 7.00-12.30 - sabato 7.00-12.00
prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

USI SAN VITO Porcari

Via Romana Est, 76 (LU)
Orari: lun-ven 7.00-13.00
mar-sab 7.00-12.30
prelievi: 7.00-10.30 - sabato 7.00-9.30

TOSCANA - PONSACCO (PI)

USI VALDERA

Via di Gello, 175 (PI)
Orari: lun e mer 7.30-20.00
mar-gio-ven 8.00-20.00 - sab 7.30-14.00
prelievi: lun e mer 7.30-9.30
sabato 7.30-9.30

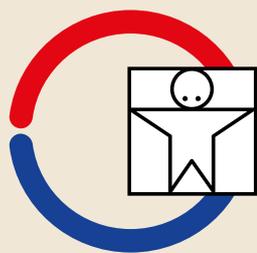
* APERTURA DOMENICALE

Centri **USI-PRATI, BORGHESIANA, PIAZZA VITTORIO, IGEA** e **USI Doc-PRATI** (Via V. Orsini, 18)

unione sanitaria internazionale

www.usi.it

ANED



**Associazione Nazionale Emodializzati
Dialisi e Trapianto - APS**
Medaglia d'Oro al Merito della Sanità Pubblica

**DAL 1972
a fianco dei
trapiantati
e dei
dializzati**



Via Hoepli, 3
20121 Milano
Tel. 02.805.79.27
info@aned-onlus.it
www.aned-onlus.it

 ANED.onlus |  @aned_onlus

ANED



Dona il tuo 5x1000 ad ANED
CODICE FISCALE 80101170159

Con poco si può fare molto, se lo facciamo insieme