

FISIATRIA ITALIANA

ISSN 2785-745X

*Rivista Trimestrale di Medicina Fisica e
Riabilitativa*



ANNO 2023 - VOLUME 8 - FASCICOLO 11
(APRILE - GIUGNO)

*Editore Domenico Uliano - Via Giosuè Carducci, 48 - 86100 Campobasso
Conforme Indicazioni FNOMCeO
Registrazione Tribunale di Campobasso, Registro della Stampa Periodica n.3/17 del
25/10/2017*

Direttore Responsabile / Editore

- Domenico Uliano (*Centro di Riabilitazione e Fisioterapia Kinesis di Campobasso; già Direttore del Dipartimento Interaziendale di Riabilitazione ASREM Regione Molise e Docente presso l'Università degli Studi del Molise*)

Comitato di Redazione

- Caterina Albensi (*Dirigente Medico Neuroriabilitazione 5 IRCSS-Fondazione Santa Lucia Roma; Professore a contratto dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*)
- Giuseppe Cannata (*Ricercatore Confermato – Professore Aggregato della Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata; Direttore Sanitario del Presidio Multifunzione Comunità Capodarco di Roma*)
- Accursio Miraglia (*Docente presso la Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Direttore Sanitario del Centro di Educazione Psicomotoria di Sciacca, Agrigento*)
- Morena Ottaviani (*Direttore Sanitario del CMR Centro Medico Riabilitativo di Casarza Ligure, Genova; Responsabile dell'Ambulatorio di Riabilitazione c/o Studio Radiologico Tenconi e Centro Radiologico Fisioterapico Gallaratese di Milano*)

Comitato Scientifico

- Renato Avesani (*già Direttore del Dipartimento di Riabilitazione IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar, Verona*)
- Daniella Branco Nolasco (*Professore Ordinario, Primario del Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Ospedale Dr. Francisco Mouran, São Paulo, Brasile; Post-Laurea in Economia e Gestione della Salute*)
- Eduardo de Melo Carvalho Roca (*MD, PhD; Physiatrist Assistant from Rehabilitation Center of Santa Casa de São Paulo, Brazil; Professor of Physical Medicine and Rehabilitation in Santa Casa de São Paulo Medicine Faculty, Brazil*)

Editore Domenico Uliano – via Giosuè Carducci, 48 – 86100 Campobasso

ISSN 2785-745X – Conforme Indicazioni FNOMCeO

Registrazione Tribunale di Campobasso, Registro della Stampa Periodica n. 3/17 del 25/10/2017

- Paolo Di Benedetto (*Consulente Fisiatra presso Centro Polimedica di Udine; già Direttore di Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitazione*)
- David Antonio Fletzer (*Specialista in Fisioterapia; Specialista in Ortopedia; già Direttore dell'UOC Centro Spinale del Centro Paraplegici di Ostia, ASL Roma D; già Presidente della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa 2008-2011*)

FISIATRIA ITALIANA



fisiatriaitaliana.it

Rivista Trimestrale di Medicina Fisica e Riabilitativa

*fondata da David Antonio Fletzer e Domenico
Uliano*

- Calogero Foti (*Professore Ordinario, Titolare della Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata; Responsabile del Programma Clinico di Tipo A di Fisiatria del Policlinico Tor Vergata di Roma*)
- Antonio Frizziero (*MD, PhD; Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*)
- Ziad Mohammad Hawamdeh (*Professor of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, The University of Jordan; Head of Rehabilitation Medicine Department, Jordan University Hospital*)
- Marco Monticone (*Professore Ordinario, Direttore della Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi di Cagliari; Direttore della Struttura Complessa di Neuroriabilitazione dell'ARNAS G. Brotzu di Cagliari*)
- Jannis Vasileios Papathanasiou (*Professore Ordinario, Cattedra di Kinesiterapia, Facoltà di Sanità Pubblica "Prof. Dr. Tzecomir Vodenicharov, DSc.", Università di Medicina di Sofia, Bulgaria; Cattedra di Radiologia, Allergologia e Fisioterapia, Facoltà di Odontoiatria, Università di Medicina di Plovdiv, Bulgaria*)
- Eugenia Rosulescu (*PhD, MD; PRM Specialist; Associate Professor, Vice Dean Faculty of Physical Education and Sport, Department of Physical Therapy and Sports Medicine, University of Craiova, Romania*)

Social

- Mihaela Murè (*Responsabile e Dirigente di Struttura Complessa, Centro Ambulatoriale e Residenziale dell'Istituto Santa Chiara di Lecce, Presidio di Riabilitazione Funzionale*)
- Elena Saccoliti (*Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*)

FISIATRIA ITALIANA è cresciuta, da quando, nel 2016, un po' visionari, abbiamo immaginato un percorso che non è ancora concluso. È ormai diventata uno strumento efficace di informazione per i fisiatristi, utile per un confronto sulle questioni che si pongono nelle attività lavorative/sociali e per raccontare le semplici "eccellenze" del quotidiano (si raccontano le virtù di grosse strutture o si pubblicizzano finanziamenti importanti, ma poco si dice e si sa delle occasioni promosse e portate avanti dai singoli). Insomma una PAGINA per I FISIATRISTI, dove ci sia inclusione e divulgazione.

Non siamo una lobby professionale, ma una categoria lavorativa, riconosciuta nel mondo intero, che crede nelle potenzialità del recupero di funzioni una volta instauratasi una disabilità causata da una patologia. Dopo la crescita dei posti letto di riabilitazione negli ospedali, assistiamo ora alla loro contrazione specialmente negli ospedali a gestione pubblica, accompagnata da un impulso, non sempre omogeneo e coerente, delle offerte sul territorio e quindi ci rivolgiamo, con molta attenzione, anche a quei fisiatristi che lavorano negli ambulatori, che certamente sono stati per anni dimenticati. Allo stesso tempo ci rivolgiamo a quanti esercitano nel privato e che spesso devono rispondere alle richieste che le lunghe liste di attesa nel pubblico non soddisfano. Due mondi che meritano grande attenzione e che sono possibile fonte di crescita, sia professionale che aziendale, anche per molte industrie del settore, sia degli elettromedicali sia farmaceutiche.

Ci rivolgiamo soprattutto ai giovani neospecialisti e specializzandi che rappresentano il nostro futuro e che stanno trovando su Fisiatriaitaliana.it uno spazio accogliente dove pubblicare i propri lavori scientifici.

La Rivista si è rifatta il look ed è dotata di nuove potenti funzioni, con una nuova veste grafica. Ci siamo dotati di un Comitato di Redazione e di un Comitato Scientifico, che vede la partecipazione di diversi colleghi, che rivestono o hanno rivestito ruoli di lustro in Università ed Aziende ospedaliere nazionali ed internazionali. E tutto è sempre in divenire.

Ci siamo così sottoposti alla revisione da parte del CNR ed abbiamo conquistato un altro traguardo: l'attribuzione del codice ISSN (2785-745X), che ha rappresentato, per noi, una prima ed importante tappa nel percorso di crescita scientifica della Rivista che non si è ancora concluso.

Fisiatria Italiana è presente nel catalogo ANCE (codice E266519), il database gestito dal Consorzio Interuniversitario CINECA in cui vengono censite a livello nazionale le riviste e le serie rilevanti per l'attività scientifica valutabile dall'ANVUR, l'Agenzia Nazionale di Valutazione del Sistema Universitario e della Ricerca.

Fisiatria Italiana è una rivista completamente open access: tutti i contenuti sono liberamente disponibili senza spese a carico dell'utente o del suo istituto. Gli utenti possono leggere, scaricare, copiare, distribuire, stampare, cercare o linkare i testi completi degli articoli o utilizzarli per qualsiasi altro scopo legittimo, senza chiedere preventiva autorizzazione all'editore o agli autori.

Crediamo nella voglia dei giovani di afferrare con forza il proprio futuro professionale, evitando a loro, ma anche ai nostri occhi, le tristi scene che li hanno visti solo come massa da manovrare, in fila per due, nelle occasioni elettorali. A loro sarà sempre riservato un posto in primo piano tra di noi.

E se tutto questo servirà anche a dare nuove gambe e menti alla FISIATRIA in Italia, sarà un bel regalo per tutti.

FISIATRIA ITALIANA



fisiatriaitaliana.it

Rivista Trimestrale di Medicina Fisica e Riabilitativa

*fondata da David Antonio Fletzer e Domenico
Uliano*

CALL FOR PAPERS

La rivista Fisiatria Italiana invita i lettori ad inviare contributi riguardanti esperienze quotidiane e sul campo, buone prassi, progetti innovativi, riflessioni sul mondo della FISIATRIA. L'invito è rivolto AI COLLEGHI FISIATRI ED AGLI OPERATORI del settore riabilitativo dei servizi pubblici e privati, ma anche alle Associazioni delle Persone con disabilità, agli utenti ed ai loro familiari. I contributi, previa valutazione del Comitato di Redazione, saranno pubblicati nella relativa categoria di attribuzione.

Altresì Fisiatria Italiana è aperta al contributo di articoli scientifici, provenienti dal mondo dei ricercatori e degli studiosi. Le proposte di articoli saranno valutate con una procedura anonima dal Comitato Scientifico. Successivamente alla valutazione, gli articoli verranno redazionati e impaginati nel formato tradizionale della rivista. Il PDF sarà reso disponibile per il download.

La rivista aderisce alle linee guida descritte nei [Principi di Trasparenza e Buone Pratiche nell'Editoria Accademica del COPE \(Committee on Publication Ethics\)](#).

Gli articoli di Fisiatria Italiana vengono pubblicati assegnandoli alle seguenti categorie:

- Editoriali
- Attualità
- Disabilità e Società
- Interviste
- Linee Guida/EBM/EBP
- Articoli di Ricerca
- Revisioni della Letteratura e Recensioni
- Case Report e Report Brevi
- Perle Cliniche e Professionali
- Angolo del Legale
- Specialisti in Formazione
- Arte, Tempo Libero e Disabilità
- Storia e Ricordi

Gli articoli della categoria Specialisti in Formazione possono essere scritti dagli stessi Specialisti in Formazione, oppure da Docenti, Specialisti già formati, organi accademici, legislativi e amministrativi e qualsiasi figura professionale interessata, purché incentrati sul mondo degli Specialisti in Formazione. A questa categoria possono essere assegnati in seconda battuta anche articoli categorizzati altrove per tipologia (Articoli di Ricerca, Case

Report e Report Brevi, Revisioni della Letteratura e Recensioni, ecc.), di cui è primo autore e/o corresponding author uno Specialista in Formazione.

Nella submission di un articolo, è opportuno che gli autori indichino una o più categorie cui possa essere assegnato; l'assegnazione definitiva sarà comunque a discrezione del Board.

Invia il tuo articolo

L'articolo da sottoporre per la pubblicazione deve essere inviato a info@fisiatriaitaliana.it. Deve essere preliminarmente uniformato al [template](#) in formato Word, inserendolo nel [template](#) stesso e seguendone con cura tutte le indicazioni redazionali e tipografiche. In caso di accettazione, il file Word risultante verrà convertito nel file PDF dell'articolo scaricabile dal sito, pertanto è indispensabile che gli autori prestino la massima attenzione alla sua veste redazionale e tipografica fin dalla prima stesura.

La traduzione in inglese del titolo e i riassunti e le parole chiave in italiano e in inglese sono obbligatori per Articoli di Ricerca, Revisioni della Letteratura, Case Report e Report Brevi. Si sottolinea la necessità che i riassunti in italiano e in inglese vengano mantenuti entro la lunghezza massima di 150 parole ciascuno, per consentire una corretta impaginazione.

L'articolo va inviato in formato Word, unitamente alla [cover letter](#), debitamente compilata nel relativo template, firmata dal corresponding author a nome di tutti gli autori e quindi convertita direttamente dal corresponding author in formato PDF non modificabile.

Il Direttore Responsabile e il Comitato di Redazione effettueranno una prima valutazione della qualità complessiva dell'articolo, della sua attinenza alle tematiche trattate dalla rivista e della sua conformità al [template](#) ed alle istruzioni per gli autori in esso contenute. In caso di esito favorevole, a seconda della tipologia l'articolo verrà pubblicato oppure sottoposto al Comitato Scientifico, che sceglierà almeno due esperti incaricati della peer review, dove referee e autori rimarranno anonimi: entro 30 giorni il processo di referaggio deciderà se accettare l'articolo, oppure richiederne una revisione (gli autori avranno a disposizione fino a 30 giorni per effettuarla), oppure rifiutarlo.

Gli articoli non conformi al [template](#) ed alle istruzioni verranno rispediti agli autori affinché provvedano alle necessarie modifiche prima di avviare il processo di referaggio.

La pubblicazione open access è gratuita, ma gli autori dovranno curare a proprie spese la formattazione dell'articolo secondo il [template](#), la corretta forma inglese delle traduzioni ed eventuali revisioni che si rendano necessarie. La Direzione potrà eventualmente richiedere agli autori l'attestazione formale di una traduzione di madrelingua.

Gli autori mantengono i diritti sul proprio articolo e cedono a Fisiatria Italiana il diritto di prima pubblicazione sotto una [licenza Creative Commons Attribuzione 4.0 Internazionale \(CC BY 4.0\)](#), che consente di utilizzare liberamente l'articolo indicandone gli autori e la prima pubblicazione su questa rivista, fornendo un link alla licenza e specificando se sono state effettuate delle modifiche.



Gentili utenti, anche ai sensi e per gli effetti delle Linee Guida emesse dal Garante della Privacy in data 25 gennaio 2012, l'Editore intende comunicare alcune avvertenze per l'utilizzo dei servizi di questo sito, connesse all'invio di post e contributi da pubblicare:

- **Vi ricordiamo che i dati di contatto (quali ad esempio l'indirizzo di posta elettronica) da voi inseriti nel messaggio saranno pubblicati unitamente al vostro commento; · Vi invitiamo a valutare attentamente l'opportunità di inserire, all'interno dei commenti, dati personali;**
- **Vi invitiamo a valutare attentamente l'opportunità di pubblicare foto o video che consentano di identificare o rendere identificabili persone e luoghi;**
- **Vi invitiamo a prestare particolare attenzione alla possibilità di inserire, nei vostri interventi, dati che possano rivelare, anche indirettamente, l'identità di terzi;**
- **Vi ricordiamo che i dati da voi immessi nei vostri post e commenti saranno resi pubblici sul sito internet fisiatriaitaliana.it e rimarranno archiviati nello stesso senza limiti di tempo e saranno indicizzabili e reperibili anche dai motori di ricerca generalisti (Google, Yahoo etc.);**
- **Il Board Editoriale non può essere ritenuto responsabile delle opinioni e dei contenuti espressi dagli autori negli articoli pubblicati in questa Rivista.**



FISIATRIA ITALIANA

Anno 2023 – Volume 8 – Fascicolo 11 (apr-giu)

INDICE

Editoriali

[1. Fate qualcosa di fisiatrico!](#)

Domenico Uliano

Attualità

[3. Al Corriere della Sera, da Fisiatria Italiana](#)

Morena Ottaviani

Perle Cliniche e Professionali

[5. Tutti insieme appassionatamente](#)

Morena Ottaviani

Angolo del Legale

[8. Sardegna la sentenza del Consiglio di Stato è servita](#)

Mauro Piria

Intervista

[11. Intervista sulla Low Dose Medicine](#)

Fisiatria Italiana

Case Report e Report Brevi

[26. Risoluzione di cisti tendinea attraverso infiltrazione con MD Tissue e Arnica Complex Heel: case report](#)

Morena Ottaviani

[Ruolo attivo di Arnica Comp.-Heel/Traumeel nella fase di risoluzione dell'inflammazione](#)

L. Milani, A. Perra, D. Cardani

Specialisti in formazione

[32. La rieducazione respiratoria nel soggetto anziano con sintomi funzionali](#)

Simone Ielo, Paolo Calò, Alessia del Pizzo



Fate qualcosa di fisiatrico!

Domenico Uliano

Campobasso

Ad Aprile, in analogia col film pluricelebrato di Nanni Moretti, non si poteva evitare la evocazione di una delle frasi più ricordate del regista romano. I lunghi silenzi a volte fanno sperare che lo spazio temporale venga ben utilizzato per elaborare risposte adeguate ai problemi esistenti, altre volte rimane il dubbio che i silenzi siano unicamente la bolla, il guscio di incapacità o, peggio ancora, di connivenze.

Sta di fatto che i problemi della Sanità crescono in tutto il territorio nazionale e diventano insostenibili in alcune Regioni dove è difficile anche trovare Medici disposti a partecipare a selezioni pubbliche. Una frammentazione delle risposte sanitarie che mette ormai in discussione anche i fondamenti costituzionali alla base del diritto alla salute per tutti i cittadini.

Carenza di Medici a cui si danno risposte nebulose, incerte, legate alle contraddizioni del nostro sistema formativo, spesso troppo lontano dai luoghi dove si esercitano realmente le cure. Torna perciò alla mente il vecchio tirocinio formativo ospedaliero che ha consentito a tanti di noi, con i capelli grigi, di iniziare subito dopo la laurea, a lavorare e guadagnare qualche lira, con la possibilità anche di partecipare ad un concorso di assistente in quella disciplina, al termine dei sei mesi di tirocinio.

Il passaggio alla Dirigenza per tutti è stato davvero un bene?

Eliminare la crescita all'interno dei luoghi dove vivono sia i malati che i Medici è stato davvero proficuo?

Interrogativi che meritano forse di essere meglio precisati, ma sui quali sarebbe utile sicuramente una discussione aperta e senza preclusioni ideologiche, da parte di tutti



Altrimenti si arriva con superficialità e come sempre puntando, alla pancia ed al reclutamento elettorale, magari proponendo di trasferire competenze mediche e mediche specialistiche ad altre professioni sanitarie, portando a termine un percorso su cui non si è saputo mai discutere pubblicamente sulle differenze formative e sugli anni impiegati e necessari al raggiungimento di specifiche competenze professionali. O magari su come, in passato, da sanatoria in sanatoria, ci sono state Università che hanno trasformato corsi di massoect.ect., nati negli uffici di vecchie USL, in Laureati Fisioterapisti, grazie a corsi online di equiparazione dei titoli ed a cui una politica opportunistica e speriamo, solo poco informata, vorrebbe ulteriormente affidare competenze oggi di pertinenza Medica.

D'altra parte, le dichiarazioni della Presidente dell'Ordine dei Medici di Varese, già riportati in un precedente articolo, ci allarmano non poco.

In questo contesto, le cose non vanno molto bene per i Fisiatri.

La mancanza ormai di una iniziativa che sui tanti fronti esistenti che coprono territori che sono stati sempre primari nel lavoro sindacale e scientifico nella nostra Disciplina, è un dato riconosciuto da tutti, anche da colleghi che nei vertici si muovono e che, in un orecchio, ti confessano che “le cose non sono mai state così vuote” ...

Noi speriamo ancora che non sia proprio così e che compaia qualche anima pia che, in un'ultima fiammata di carità cristiana, sopperisca a questi vuoti larghi e comodi.

I temi in gioco sarebbero tanti, dalla perenne discussione sull'appropriatezza alle competenze nella Medicina territoriale, alle riforme dei sistemi ospedalieri, alla chiusura ed al declassamento di Unità Operative pubbliche di MFR che hanno fatto la storia della nostra Disciplina. Ma anche dalla mancanza di relazioni sindacali e di sistema su temi concreti, che possano coinvolgere i bisogni delle Associazioni delle Persone che vivono i drammi delle cure e della propria condizione di sofferenza, cercando e riuscendo a dimostrare e provare come il ruolo del Fisiatra può essere decisivo in contesti anche di confine, con una trasversalità di azioni e di competenze che chi crede nella Fisiatria non può scotomizzare.

Noi ne siamo convinti e dalla nostra posizione di neutrali osservatori, da questa testata, daremo spazio a tutte le iniziative che lavoreranno, in maniera credibile, per invertire la rotta e che Faranno *realmente qualcosa di fisiatrico*.



Al Corriere della Sera, da Fisiatria Italiana

Morena Ottaviani

Dir. Sanitario C.M.R. Centro Medico Riabilitativo srl di Casarza Ligure (GE)

Al Corriere della Sera, da Fisiatria Italiana Morena Ottaviani Dir. Sanitario C.M.R. Centro Medico Riabilitativo srl di Casarza Ligure (GE) Sono un Medico Fisiatra da 25 anni, prima in ambito Ospedaliero, poi in Ambulatori Privati accreditati dalla Regione, in diverse regioni. Da anni faccio parte del Comitato di Redazione della rivista Fisiatria Italiana (ISSN 2785-745X; ANCE E266519), sono associata all'A.N.F. dalla sua recente fondazione e mi preme fare alcune osservazioni in merito alla Riabilitazione come viene argomentata sul vs. numero del 30/04/23.

Il Fisiatra è quel Medico che si occupa della programmazione e segue passo dopo passo il percorso riabilitativo del paziente disabile, sia che si tratti di una disabilità temporanea, sia permanente. Il percorso di studi di un Fisiatra contempla la Laurea in Medicina e Chirurgia (6 anni) e la successiva Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione (4 anni, per quel che mi riguarda). Il Fisiatra è il responsabile Medico, etico, deontologico e medico-legale del Progetto Riabilitativo, cioè di quell'insieme di prescrizioni che consentono la Presa in Carico del paziente e che possono scaturire solo in seguito ad una accurata Visita Medica Fisiatrica.

Per effettuare una vera valutazione Fisiatrica e la successiva fase riabilitativa, è necessario inevitabilmente “sporcarsi le mani” come amiamo dire noi riabilitatori: il paziente va “toccato” perché non bastano gli occhi ma sono indispensabili anche le percezioni che le nostre mani hanno “toccando” un muscolo, mobilizzando un'articolazione, percependo la resistenza che si oppone ad un movimento o la lassità che rivela una lesione, misurando con l'intensità delle nostre pressioni l'intensità corrispondente di un dolore che solo il paziente è in grado di percepire ma che è indispensabile per noi quantificare.

Poste queste premesse, non posso che rabbrivire di fronte ai consigli che leggo a pagina 53 del numero del 30/04/2023, forniti da un Fisioterapista al lettore che si trova in procinto di sottoporsi ad un intervento di protesi d'anca e che esprime il proprio disagio logistico nel prevedere di programmare la successiva riabilitazione. Pur rappresentando ormai un intervento di routine, la sostituzione protesica dell'anca resta comunque un approccio



chirurgico importante, cui deve seguire un adeguato percorso riabilitativo affinché l'intervento possa definirsi riuscito.

La Teleriabilitazione rappresenta sicuramente un'innovazione ed un'agevolazione logistica in determinate condizioni, ma nulla può prescindere da una approfondita valutazione Medico Fisiatrica ed un successivo diretto contatto con le mani del Fisioterapista.

Durante la pandemia, moltissime persone sono ricorse a varie proposte on line per fare esercizio e sopperire all'impossibilità di recarsi in palestra. Molte di queste persone rappresentano quelle che personalmente definisco "le altre vittime del Covid": non avete idea di quanti di questi autodidatti dell'esercizio ginnico, in assenza di un appropriato trainer che correggesse i loro errori, hanno riempito le nostre agende di Visita ambulatoriale per i più svariati dolori secondari ai loro virtuosismi atletici! Proviamo ora a considerare la medesima situazione, ma partendo da un soggetto che è stato appena sottoposto ad un intervento ortopedico sull'anca e che, nella migliore delle ipotesi, ha potuto ottenere un ricovero riabilitativo post-chirurgico di un paio di settimane, ma più frequentemente può reputarsi fortunato se ha potuto fare riabilitazione per alcuni giorni. Non è pensabile che un tale paziente possa essere seguito a distanza, senza una preventiva valutazione del Medico Fisiatra e senza valutazioni almeno periodiche e ben cadenzate, sia da parte del Fisiatra stesso, sia del Fisioterapista. La Teleriabilitazione può consentire un monitoraggio del paziente, ma non può sostituire una manualità indispensabile.

Sarebbe come dire che un intarsio sorrentino si equivale con un mobile industriale! La robotica, la realtà virtuale, l'exergaming devono rappresentare un metodo per realizzare un esercizio riabilitativo più intensivo, consentendo al paziente di proseguire con l'esercizio quotidiano al domicilio anche dopo la dimissione dalle terapie in presenza.

Al lettore che esprime preoccupazione sul proprio futuro riabilitativo mi preme suggerire di attivare il servizio di Assistenza Domiciliare Integrata o, meglio ancora, cercare di realizzare una rete assistenziale intorno a sé comprensiva del trasporto presso una struttura riabilitativa ambulatoriale, perché i mezzi a disposizione in tale ambiente non sono certo riproducibili a domicilio.

Viviamo già in un Paese in cui la sovrapposizione di problemi linguistici e di normative fumose consentono di appellare "Dottore" chiunque abbia conseguito una Laurea Triennale in qualsivoglia Materia o Disciplina. Questo in ambito Sanitario genera non poca confusione dal momento che "Dottore" è sia il medico, sia l'infermiere, il fisioterapista, il tecnico radiologo, ma anche il laureato in Scienze Motorie o l'osteopata (che peraltro si fregia di un titolo che in Italia non è ancora conseguibile ma all'estero sì). Cerchiamo almeno di evitare ulteriore confusione ai poveri assistiti che detengono un assoluto diritto al miglior trattamento possibile. E il miglior trattamento possibile parte da una corretta e completa informazione che deve essere fornita al paziente.



Tutti insieme appassionatamente

Morena Ottaviani

Dir. Sanitario C.M.R. Centro Medico Riabilitativo srl di Casarza Ligure (GE)

Dopo 2 anni di pandemia e di emergenza sanitaria, una di quelle emergenze di cui non si ha memoria negli annali della Medicina moderna, tanti nodi sono venuti al pettine e sono stati scoperti tanti vasi di Pandora.

Uno degli argomenti più discussi riguarda il numero dei Medici (MMG e Specialisti della Sanità Pubblica), che sembra scarseggiare rispetto alle reali esigenze. Abbiamo sentito ampiamente parlare di “Medici a gettone” o di “ripescati” tra i pensionati: ammirazione e rispetto massimo per questi ultimi, ma chi di noi non è rabbrivito sentendo i compensi dei “gettonisti” e conoscendo invece lo stipendio medio degli strutturati? E tralasciamo poi di approfondire le reali competenze...

Credo fermamente che questo ricambio generazionale di Medici stia risentendo di un numero chiuso della facoltà di Medicina e Chirurgia attualmente indifendibile oltre che, da sempre, anticostituzionale. Sarebbe stato sufficiente mantenere il rigore e la severità che tutti coloro che si sono laureati in epoca pre-test d’ingresso hanno ben conosciuto e che rappresentavano una dura selezione sul campo: solamente chi era consapevole di non poter fare altro che il Medico nella vita, si ostinava a proseguire gli studi, soprattutto nel periodo che allora veniva identificato come “primo triennio”. E’ stata invece percorsa la strada della pre-selezione, ma sappiamo benissimo che, in questo modo, molti potenziali ottimi Medici sono probabilmente rimasti esclusi mentre molti di coloro che hanno superato la selezione, sono poi tornati sui propri passi constatando che nella pratica, le proprie attitudini erano più orientate verso altri universi professionali.

Comunque allo stato attuale dei fatti, di certo esiste un “vuoto” generazionale nel mondo Medico, che non può e non deve essere colmato con surrogati. Sia chiaro che non mi scandalizza l’idea che uno Specializzando venga inserito come Strutturato in una Unità Ospedaliera (è una strada che ho percorso in prima persona, poco prima che venisse stabilita la norma in base alla quale ai concorsi potevano partecipare solo Medici Specialisti). Un brivido mi viene invece provocato dalle dichiarazioni della Presidente dell’Ordine dei Medici di



Varese, la quale afferma che “... Chi oggi sta studiando ed entrerà nel sistema dovrà bruciare le tappe, apprendere velocemente per occupare tutte le posizioni”: cerchiamo di procedere con cautela, però, senza rischiare di veder dissolvere la Qualità di una Preparazione universitaria che da sempre hanno reso i Medici italiani tra i più rispettati e considerati a livello mondiale.

Certe tappe devono essere rispettate e certi tempi non possono essere annientati se non a rischio concreto di una superficialità che non ci possiamo permettere. I difensori del numero chiuso osservano che l’effetto di un aumento dei laureati si sentirà solamente fra sei anni, e cioè alla fine del percorso universitario. Infatti, qualcuno ha già iniziato a suggerire una riduzione degli anni accademici passando da sei a cinque: il rischio di rendere la preparazione del Medico più approssimativa è concreto. Resto convinta che rimandare il problema solo perché ne verrebbero percepiti gli effetti positivi solo tra 6 anni non rappresenti una giustificazione a modificare le attuali regole ed a ridurre gli attuali percorsi.

Altri ribattono che sia inutile sfornare tanti Medici senza poi rendere possibili altrettanti accessi alle Scuole di Specializzazione. Prima dell’epoca delle Borde di Studio delle scuole di Specializzazione, gli specializzandi potevano essere strutturati nei reparti di riferimento oppure potevano continuare a frequentarli a titolo “volontario” guadagnandosi il “pane quotidiano” con le famigerate sostituzioni, con i servizi di Guardia Medica, tutte esperienze che aiutavano comunque nella formazione medica sul campo. Oltre a ciò, se è vero che adesso è nuovamente possibile strutturare un Medico in via di formazione, tante borse di studio verrebbero sospese in questi casi e, quindi, perché non destinarle ad altri? E non tralasciamo infine i numeri tutt’altro che ridicoli, di chi si Laurea in Italia per poi proseguire la carriera all’estero.

C’è infine un concreto rischio che, per risolvere la carenza dei numeri, mansioni di competenza medica vengano attribuite a chi Medico non è. Parlando di Professioni Sanitarie, sempre la Presidente dell’Ordine dei Medici di Varese afferma che è “arrivato il momento di distribuire equamente compiti e incarichi tra i diversi operatori” e ritiene che questa rappresenti “l’unica ricetta possibile oggi per affrontare i prossimi 4/5 anni che saranno molto difficili”. Premesso che una volta concessi certi privilegi, diventa arduo se non impossibile revocarli, ecco allora emergere l’Infermiere di quartiere, il Fisioterapista di zona e chi più ne ha più ne metta. Da una intervista rilasciata recentemente, la Presidente degli Ordini delle Professioni sanitarie PTSRM STRP di Varese afferma l’esigenza di armonizzare le diverse professioni sanitarie integrando ed esaltando le rispettive competenze; poi però, parlando del Tecnico Podologo, figura di cui personalmente riconosco peraltro l’importanza e ritengo auspicabile l’inserimento nelle equipe riabilitative in ambito SSN, lo definisce “... un professionista sanitario specializzato nei trattamenti medici della caviglia e delle estremità inferiori della gamba con compiti di prevenzione, diagnosi e terapia”. E qui casca l’asino! Cerchiamo infatti di ricordare che, pur riconoscendo l’indiscutibile nobile funzione di tutte le Professioni Sanitarie ciascuna nel proprio ruolo, il Medico resta comunque l’unico ad avere competenze di “diagnosi, prescrizione di cura e somministrazione dei rimedi” (Art. 348 Codice penale).



Attenzione quindi a delegare ciò che non può essere delegato giuridicamente e non dovrebbe esserlo comunque in base al buonsenso.

Auspichiamo che ci sia chi vigili su tutti questi “maneggi” e che si adoperi per pretendere il riconoscimento di un ruolo che, in quanto Medici, ci spetta di diritto e di Titolarità. E speriamo quindi che, alla fine di tutta questa bella fiera, il problema della carenza dei Medici non venga risolto nel modo più semplice e semplicistico: abolendo la figura professionale del Medico!



Sardegna, la sentenza del Consiglio di Stato è servita

Mauro Piria

Vice Segretario Nazionale ANF

Segretario Regionale SIMFER Sardegna

È sentenza: il Nomenclatore Tariffario delle Prestazioni (NTP) è obsoleto e superato, va sostituito con l'introduzione dei Percorsi riabilitativi.

Dobbiamo far risalire la vicenda a 17 anni fa, precisamente a marzo del 2006 quando, non riconoscendoci più nell'antiquato modus operandi della prescrizione del piano terapeutico a prestazioni, abbiamo iniziato i primi timidi approcci per sensibilizzare al problema l'allora assessore alla sanità della Sardegna Nerina Dirindin. Si proprio lei, la responsabile della famigerata delibera che permetteva ai fisioterapisti di poter operare serenamente senza la direzione e la supervisione del Fisiatra.

Come successe nel 2008 quando, insieme ai referenti di altri 10 Centri Medici di Riabilitazione Accreditati della regione Sardegna, abbiamo intrapreso un'azione legale contro quella delibera, finita nel 2017 con una sentenza del Consiglio di Stato che ci ha reso giustizia, così, nel 2018, stanchi delle promesse e delle dichiarazioni di buone intenzioni al riconoscimento dei "percorsi riabilitativi" degli assessori che si sono avvicendati nel corso degli anni, ci siamo di nuovo dovuti rivolgere al nostro avvocato per avere ragione dei nostri diritti. Sì, perché in Italia funziona così, o hai un padrino politico che ti assiste, o devi tirare fuori gli "attributi legali" per rappresentare e far valere le tue ragioni.

E, questa volta con altri 17 titolari di Strutture di Riabilitazione Accreditate della Sardegna, certi della validità delle nostre rimostranze, e forti dei principi guida e della filosofia di fondo dell'intervento riabilitativo raccolti nel Piano di Indirizzo della Riabilitazione del 2011, abbiamo dato corso alla nuova battaglia legale per il riconoscimento dei percorsi riabilitativi, con un primo step negativo al TAR Sardegna (sentenza n. 205/2020 pubblicata il 30.03.2020), ma che nel giudizio finale, indiscutibile, ci ha premiato.



Con grande soddisfazione il 4.04.2023 abbiamo avuto la sentenza del Consiglio di Stato, la N. 3471/2023 che cita: “...*Deve altresì affermarsi l’obbligo dell’Amministrazione regionale di pronunciarsi sull’istanza delle ricorrenti con un provvedimento espresso dell’organo competente, eventualmente approvativo di nuovi percorsi riabilitativi e recante la definizione dei relativi profili tariffari, sulla scorta delle autonome valutazioni programmatiche riservate alla Giunta regionale della Sardegna...*”

È una sentenza epocale che consacra il superamento delle prestazioni a cicli, previste dal Nomenclatore Tariffario vigente, a favore dell’introduzione dei Percorsi Riabilitativi. Il CdS si esprime con chiarezza sulla necessità che bisogna superare la settorialità delle prestazioni, così come è stato ribadito in conferenza Stato/Regioni, per cui la Regione si deve pronunciare per l’introduzione dei percorsi riabilitativi in quanto le prestazioni previste nel nomenclatore tariffario, attualmente in uso, non individuano la finalità dell’intervento, mentre i percorsi prevedono gli obiettivi per il recupero più completo possibile del paziente.

La prescrizione a “cicli di prestazioni” ancorata, sino ad oggi, a concezioni già superate alla pubblicazione del NTP del 1996, ha creato negli anni enormi difficoltà alla riabilitazione territoriale.

Il Fisiatra è il medico specialista che si occupa dell’aspetto “abilitativo-riabilitativo” dell’intervento sanitario. È suo compito classificare la funzione residua del paziente, fare una prognosi riabilitativa, progettare e programmare un percorso riabilitativo, coordinare la equipe multidisciplinare sugli obiettivi individuati. Tutto questo è veramente difficile da organizzare se ci si deve interfacciare con una operatività resa monca da un Nomenclatore che snatura e mortifica la pianificazione di una presa in carico riabilitativa.

Certo, questa aberrazione andava risolta da tempo, e in tante occasioni è stata portata in evidenza nei nostri ambienti, non ultima nella Brainstorming di Bologna del 2017 sui Nuovi LEA, ma la posizione di personaggi “più autorevoli” ha continuato a far sì che si dovesse procedere con queste regole bislacche perché, purtroppo, ai tavoli tecnici che discutono di riabilitazione territoriale si siedono colleghi ben lontani dal riconoscere le criticità e le problematiche di quello che accade sul campo.

Altra conquista sostanziale, menzionata nella sentenza, è la valorizzazione economica dei trattamenti, ferma al 1996, quando il corrispettivo era determinato in lire (30 minuti di training deambulatori £ 19.700 = € 10,17), una vera umiliazione per la nostra disciplina. Ora, agli *specifici percorsi riabilitativi individuati per profili assistenziali*, scrive il Giudice, “... *verranno indicati oltre le prestazioni anche le modalità e i tempi di erogazione delle stesse, nonché le tariffe onnicomprensive per percorso riabilitativo e profilo assistenziale*”...

La svolta è in atto, ma è appena iniziata, il Consiglio di Stato non delinea le procedure di attivazione dei “Percorsi Riabilitativi”, e come potrebbe? Devono perciò essere costituite, in



ogni regione, le Commissioni Tecniche Paritetiche specifiche composte, secondo logica e a nostro parere, soprattutto da Fisiatri Territoriali, che lavoreranno su un documento normativo ad hoc, che permetta di personalizzare il trattamento riabilitativo cucito su misura sulla persona disabile, efficiente ed efficace a garantire un processo di salute che contempli la persona in tutti i suoi aspetti bio-psico-sociali.

Un contributo importante potrà darlo la nostra Società Scientifica dando garanzia rigorosa alla tipologia di presa in carico necessaria al paziente definendone sapientemente i profili di intervento.

Sapremo vigilare attentamente su questo delicato passaggio normativo perché non venga sprecata la nostra grande conquista, ottenuta dopo tanti anni di duro impegno: i Fisiatri che hanno firmato il ricorso al Consiglio di Stato per il riconoscimento dei Percorsi Riabilitativi sono tutti iscritti alla Associazione Sindacale Nazionale “ANF”.





Intervista sulla **Low Dose Medicine**

Le molecole segnale come farmaci nel controllo dei processi infiammatori acuti e cronici

Fisiatria italiana

Il tema dell'intervista di questo numero della nostra rivista è la *Low Dose Medicine* e la sua Farmacologia, un nuovo e innovativo paradigma della Medicina, seppur già molto affermato.

Ne parliamo con Alessandro Perra, Direttore Scientifico di Guna S.p.a., l'Azienda farmaceutica italiana pioniera e *leader* nel campo dei farmaci a basso dosaggio, al quale chiederemo anche di illustrarci lo stato dell'arte sui *rationali* e sulle evidenze relative ai farmaci *low dose* antinfiammatori nell'ambito della nostra specialità: la Medicina Fisica e Riabilitativa

- Partiamo dalla prima domanda, la più generale: che cosa è la *Low Dose Medicine*

Negli ultimi 10 anni, i risultati della ricerca bio-tecnologica italiana nel campo della Farmacologia dei bassi dosaggi ha delineato nuove possibilità di cura per molte malattie ed ha attirato l'attenzione della comunità scientifica su nuovi farmaci all'avanguardia e su un nuovo paradigma medico: la *Low Dose Medicine*

La *Low Dose Medicine* è nata dal sogno di una Medicina centrata sulla persona ed in armonia con la Natura; è originata dall'incontro tra Biologia Molecolare e Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (P.N.E.I.); si è sviluppata grazie ai risultati della Ricerca nel campo della Farmacologia dei bassi dosaggi.



La *Low Dose Medicine* si fonda su 3 principi guida:

- curare l'uomo e non solo la malattia;
- agire sulle cause e non solo sui sintomi;
- considerare l'uomo nella sua globalità mente-corpo e nella sua individualità.

Dalla seconda metà degli anni '80, lo sviluppo dei concetti espressi dalla Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia ha determinato un cambiamento di prospettiva nell'interpretazione delle funzioni biologiche dell'organismo umano e delle sue malattie, traslando da una visione di tipo riduzionistico (ogni malattia interessa un singolo organo o tessuto) a quella sistemica di *network* cellulare, per arrivare al riconoscimento dell'importanza del continuo dialogo – *cross talk* – tra cellule, organi e sistemi sia in condizioni fisiologiche sia patologiche.

E' partendo da queste premesse che la ricerca farmacologica si è concentrata sul ruolo giocato da particolari molecole biologiche, aprendo così la strada a quella che sarebbe potuta essere una nuova soluzione in ambito terapeutico: l'uso delle medesime molecole organiche come farmaci per riportare l'organismo ammalato alle sue originarie condizioni fisiologiche.

Queste particolari molecole biologiche sono molto conosciute e studiate dalla Biologia Molecolare, che le definisce, non a caso, *molecole segnale o messaggere*, cioè sostanze in grado di portare alle diverse cellule dell'organismo le “giuste istruzioni” per il loro corretto funzionamento.

Sono i *neuropeptidi*, gli *ormoni*, le *citochine*.

A queste si affiancano i *fattori di crescita*, fondamentali molecole di regolazione e stimolo tissutale.

Per capirci: sono le “parole” con cui dialogano tra loro le cellule.

- Ma perché queste molecole segnale, ed i corrispondenti farmaci con esse allestiti, sono così importanti per la Medicina?

Perché esse sono le “parole” con cui dialogano le cellule, e le malattie sono “difetti” di comunicazione intercellulare.



Si pensi solo al numero di cellule presenti nell'organismo umano: 40.000 miliardi di cellule, e la cosa incredibile è che tutte sono in comunicazione tra di loro, “chiacchierano” fa di loro (il corpo umano è il più grande *social network* esistente).

Eppure, oggi, ragionare solo in termini di cellule dell'organismo è considerato riduzionistico dalla Scienza moderna. Oggi si parla di *Superorganismo*; sì perché per ogni cellula sono presenti nell'organismo umano 2,7 batteri, e questi batteri che prima abbiamo pensato solo di ospitare in realtà guidano la nostra fisiologia, controllano le nostre emozioni, ci fanno stare bene (se sono presenti in maniera armonica e bilanciata) oppure possono essere causa di malattia se perdono la loro armonia.

Per fare una battuta si potrebbe dire che se anche qualche volta ci si sente soli, beh soli non lo si è mai: abbiamo sempre 2,5 kg di batteri che ci tengono compagnia.

C'è una *bellezza* intrinseca nelle cellule: il modo più semplice per capire come funzioni una cellula è quello di *antropomorfizzarla*: in fin dei conti esse riproducono nel loro ultra-piccolo (microcosmo) la grandezza dell'intero organismo (macrocosmo). Le cellule “parlano” e le cellule “sentono”; ovviamente non utilizzano un vero linguaggio verbale, hanno un loro proprio linguaggio, l'abbiamo detto, usano un preciso dizionario fatto di “parole” che si chiamano *molecole segnale*, e attraverso esse comunicano con le altre cellule.

La Biologia Molecolare più moderna ha scoperto e ci ha fatto conoscere il significato delle parole usate dalle cellule per comunicare (*neuro-peptidi, citochine, ormoni*) e ci ha fatto comprendere come le malattie siano l'espressione di un difetto (finanche l'interruzione) di comunicazione tra le cellule; ma non ci aveva ancora spiegato quale fosse il “volume” usato dalle cellule per comunicare, “chiacchierare” tra di loro.

Ed è proprio qui si inserisce la ricerca nell'ambito della *Low Dose Medicine*.

- Le premesse sono molto affascinanti. Ci faccia capire di più

Ciò che la Ricerca ci ha fatto capire è che in Medicina non è importante solo una bella melodia (cioè un *protocollo* terapeutico con farmaci a base di molecole segnale), cioè una combinazione armonica e perfetta di note (le “parole” della musica) ma essa deve raggiungere le orecchie con il giusto volume (né troppo basso né troppo alto). Anche la musica più bella se diffusa a volume troppo alto, o l'immagine più bella se illuminata in eccesso “offenderebbero” i sensi. Lo stesso avviene alle cellule: se i messaggi (i segnali, cioè le molecole di cui abbiamo detto prima) che portano le istruzioni per il funzionamento cellulare fisiologico, seppur



corretti, sono in eccesso (troppo “rumorosi”, troppo “luminosi”) offenderebbero i loro sensi, cioè i loro recettori. E quando una cellula si offende, chiude i propri recettori, e se chiude i propri recettori non riceve più le istruzioni per funzionare, e non le resta che invecchiare e poi morire.

Questo meccanismo, la Biologia Molecolare lo chiama *down-regulation* dei recettori di membrana.

Le cellule sono come le donne: sono fortissime e straordinariamente resilienti, hanno un’incredibile capacità di adattamento e sopravvivenza ma sono anche molto delicate, le si deve profondamente rispettare ed amare, non si deve urlare loro “ti amo”, lo si deve *sussurrare*.

Persino le emozioni funzionano così sulle cellule. In fin dei conti, le emozioni sono *molecole “sine materia”*, e come tali si comportano.

Le più recenti ricerche in questo campo hanno permesso di scoprire quale sia il volume utilizzato dalle cellule per chiacchierare tra di loro attraverso il loro linguaggio delle molecole segnale. È un “volume” molto preciso, cioè una concentrazione molto precisa: è un “volume” molto molto basso, cioè una concentrazione molto bassa.

Per questo chiamiamo questo nuovo paradigma della Medicina “*Low Dose Medicine*”. È una *medicina che sussurra alle cellule*.

- La Farmacologia basata sull’attività di molecole segnale come le citochine rappresenta una delle frontiere più interessanti della scienza medica. Come si inserisce la vostra Ricerca

La possibilità di utilizzare queste molecole a bassi dosaggi (sub-nanomolari) – è facile intuirlo – arricchisce di ancora maggiore interesse e fascino la Farmacologia delle citochine: chiunque si sia occupato di patologie infiammatorie ed autoimmuni ha “sognato” di poter disporre di queste meravigliose molecole sotto forma di farmaci, ma il sogno è ogni volta svanito alla constatazione degli effetti collaterali che i dosaggi normalmente sperimentati finora provocavano.

Oggi, questo nuovo paradigma farmacologico e clinico chiamato *Low Dose Medicine* fa intuire che la storia dell’uso terapeutico delle citochine debba ancora essere scritta, e molto probabilmente in chiave *low dose*.



Quale Medicina può essere più efficace di quella che utilizza come farmaci le stesse sostanze che fanno funzionare fisiologicamente l'organismo? Quale Medicina può essere più “biologica” e sicura di quella che segue le regole della Natura?

Ma la Natura ha delle norme molto rigide: le molecole messaggere, attraverso le quali le cellule si scambiano le informazioni affinché ogni meccanismo biologico sia perfettamente efficiente, funzionano solo se la loro concentrazione è quella fisiologica, e questa è – guarda caso – una concentrazione molto bassa.

Grazie alla tecnica farmaceutica chiamata SKA (*Sequential Kinetic Activation*), codificata e standardizzata nei nostri Laboratori, si è reso possibile “riprodurre” questa precisa concentrazione e quindi rendere disponibili come farmaci le molecole che guidano le funzioni vitali del nostro organismo, sono in grado di ripristinare le sue condizioni fisiologiche, possono “riparare” un danno.

In termini puramente farmaceutici, si tratta di un sofisticato *drug delivery system*, che permette alle nano-concentrazioni di essere attive anche al disotto di quelle considerate fino ad oggi le dosi minime efficaci.

- Siamo curiosi di sapere a che punto si trovi la vostra Ricerca

La Ricerca scientifica ha avvalorato le tesi della *Low Dose Medicine*: nel 2009, infatti, la prestigiosa rivista scientifica internazionale *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*[22 (2009) 497-510] pubblica l'articolo *Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma* sugli effetti di bassi dosaggi di citochine SKA nella cura dell'asma allergico. Nel lavoro viene dimostrato in maniera chiara, evidente e soprattutto riproducibile che i bassi dosaggi utilizzati nello studio mostrano gli identici effetti degli alti dosaggi nel modificare una serie di parametri clinici e di laboratorio che identificano lo stato allergico.

Oltre 15 anni di ricerca scientifica nel campo della *Low Dose Medicine* hanno dimostrato la validità dell'approccio concettuale e l'efficacia e la sicurezza dell'intervento terapeutico basato sulla somministrazione orale di dosi basse di molecole segnale attivate.

Oggi possiamo affermare che la letteratura scientifica sostiene l'approccio terapeutico della *Low Dose Medicine* e che essa non è più e solo una teoria scientifica ma può rappresentare la base per un nuovo paradigma medico.

La massa critica di lavori pubblicati ha fatto capire prima di tutto che la *safety* di questi dosaggi è altissima, e questa non è cosa da poco.



Ha fatto comprendere, inoltre, che i farmaci *low dose* sono particolarmente utili nel tenere bassa l'attività di malattia in pazienti con quadri morbosi anche molto impegnativi in remissione, e questo è il secondo aspetto importantissimo della Farmacologia *low dose*. Proprio su questo, di

grande valore è il lavoro pubblicato su *Drug Design, Development and Therapy* [2017:11 985–994] sull'efficacia della combinazione di IL-10 *low dose* + Anti IL-1 *low dose* + IL-4 *low dose* nel mantenere la bassa attività di malattia in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) una volta portati in remissione con DMARDs.

Ha fatto capire, infine, che le terapie *low dose* sono ideali nei trattamenti *long-term* grazie all'assenza di effetti avversi e di fenomeni da sovraccarico.

Ha fatto anche comprendere alcuni limiti della *Low Dose Medicine*: per esempio, che in alcuni stadi di malattia, in cui i sistemi omeostatici e di regolazione biologica sono altamente compromessi, la farmacologia *low dose* non può arrivare da sola (ma c'è da chiedersi se questo sia un vero limite o apra nuove frontiere per l'uso combinato di farmaci di sintesi e *low dose*...).

Abbiamo lavorato in molte aree specialistiche, dalla Reumatologia (AR) alla Dermatologia (Psoriasi e Vitiligine), dall'Allergologia (Aasma allergico e Dermatite atopica) alla Neurologia (Aging cerebrale) e molte altre.

La *Low Dose Medicine* ci potrà aiutare moltissimo a comprendere come agire sulle cause più intime di molte patologie – soprattutto infiammatorie – che riconoscono in un'alterazione della comunicazione del sistema immunitario la propria profonda origine. Non può essere casuale che malattie gravi ed a crescente incidenza, come IBDs, artrite reumatoide, psoriasi, allergia, artrosi siano tutte collegate dal medesimo, sottile *fil rouge* dell'infiammazione che, delle alterazioni della comunicazione del sistema immunitario, è la prima e più drammatica conseguenza.

- Nell'ambito delle patologie muscolo-scheletriche, la farmacologia *low dose* può avere successo?

Sicuramente ed anzi, con farmaci basati su citochine *low dose* è possibile fare un lavoro molto raffinato che tiene conto, per esempio, della cronobiologia di sviluppo del processo, dall'onset alla risoluzione

Il processo infiammatorio fisiologico è infatti governato da una precisa cronobiologia delle citochine coinvolte, che si articola in 3 fasi.



1. *Onset* o innesco
2. Mantenimento
3. Risoluzione

La prima citochina ad intervenire nel processo infiammatorio, “accendendolo” è l’IL-1; poiché essa ha un’emivita molto breve, subito è seguita dal TNF- α : la loro concentrazione aumenta (sempre all’interno del range omeostatico, seppur attestandosi al suo limite superiore) ma nelle 24-48 ore torna a normalità. Per mantenere il processo attivo per un lasso di tempo che consenta una risposta difensiva biologicamente opportuna del Sistema Immunitario contro la *noxa* patogena, immediatamente dopo IL-1 e TNF- α aumenta di concentrazione di IL-6, che assicura lo svolgimento del processo fino alla risoluzione operata dalla 2 citochine antinfiammatorie più potenti dell’organismo animale: IL-10 e TGF- β . (Fig. 1)

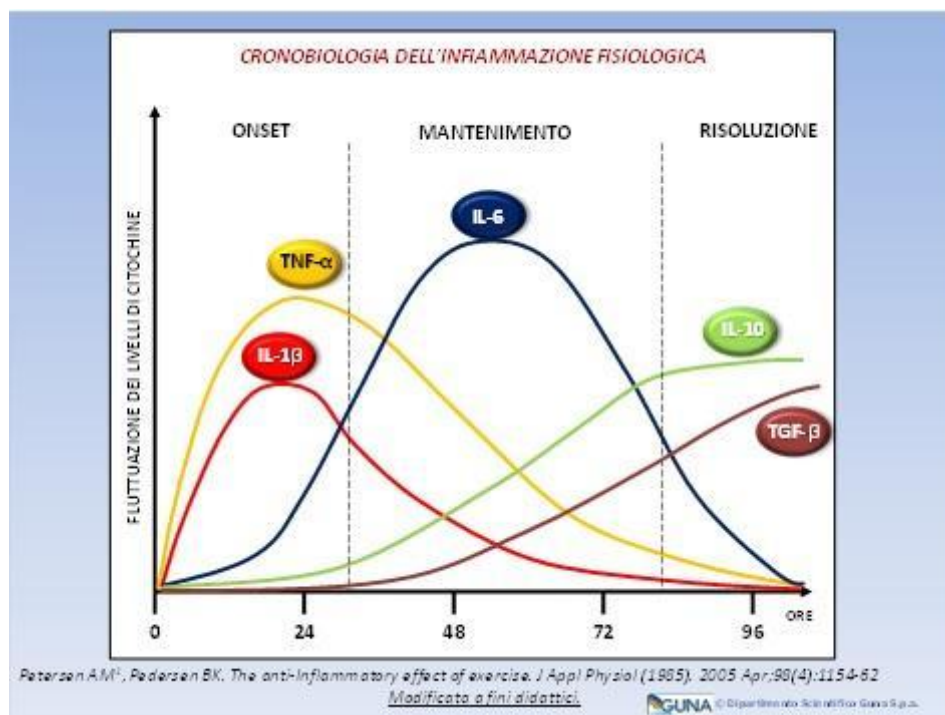


Fig. 1 – Fasi ed attori del processo infiammatorio fisiologico. La fase di ONSET è rapida e gestita da due mediatori fondamentali dell’infiammazione: IL-1 β e TNF- α ; mentre calano progressivamente i livelli di IL-1 β e TNF- α , IL-6 gestisce la fase di mantenimento del processo infiammatorio. Eliminata la causa dell’evento flogogeno e normalizzati i livelli di citochine pro-infiammatorie, IL-10 e TGF- β 1 guidano i processi di restitutio ad integrum.



Vediamo ora cosa accade quando il processo, per una maggiore intensità del *trigger* flogogeno, ovvero per una insufficienza funzionale del Sistema P.N.E.I., e conseguente alterazione del suo equilibrio omeostatico, da fisiologico diventa patologico.

INFIAMMAZIONE ACUTA

Come immediata risposta alla perturbazione dell'equilibrio omeostatico da parte di un *trigger* infiammatorio [come avviene, per esempio, in caso di infezione batterica, con il legame tra i LPS (lipopolisaccaridi di membrana) dei Gram- e dei Gram+ ed i *Toll Like Receptors 2-4* presenti sulla membrana cellulare], si osserva la sovra-espressione di IL-1, la prima citochina temporalmente coinvolta nel processo infiammatorio (e per questo definita “*trigger*”)

È IL-1 che fa partire il processo infiammatorio aumentando la propria concentrazione (*spike*) seppure per un periodo limitato (48-72 ore). (Fig. 2)

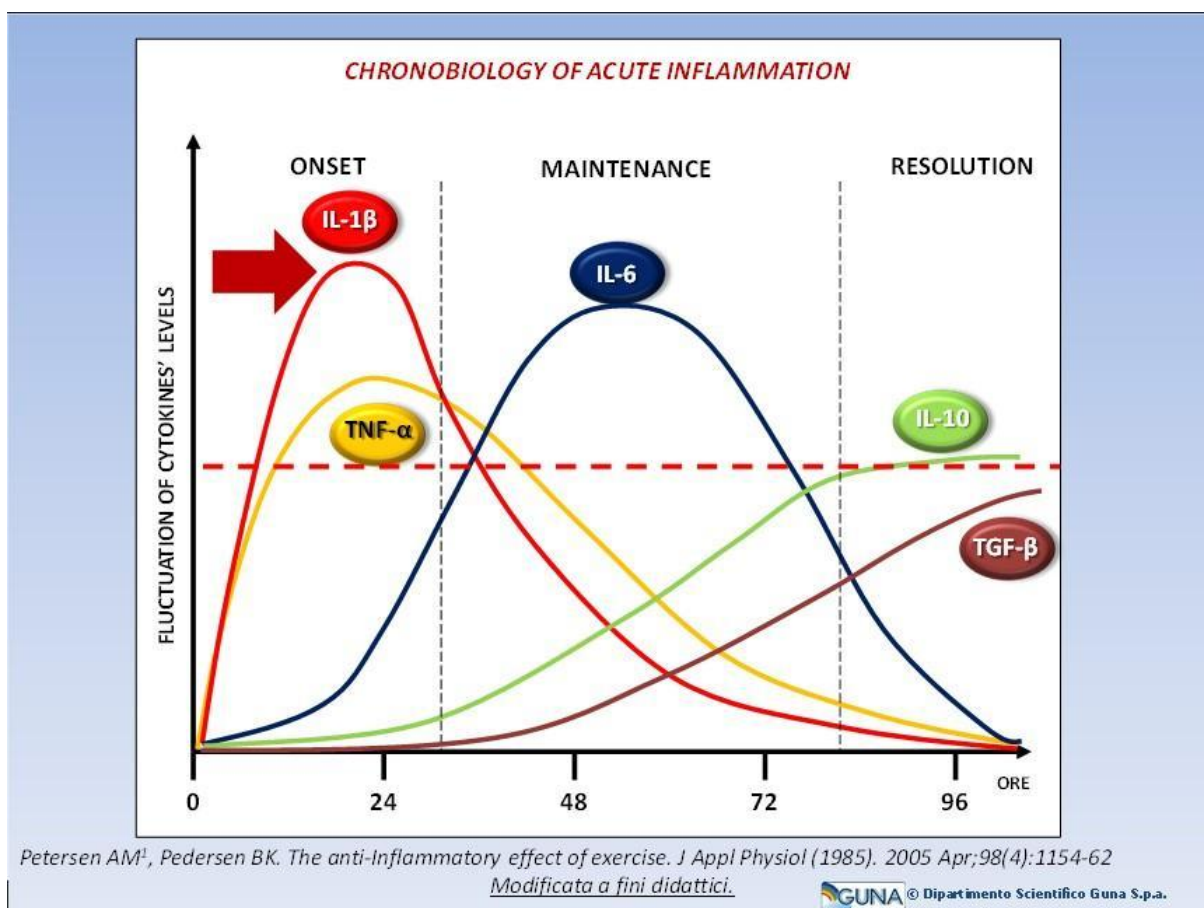


Fig. 2 – fasi ed attori del processo infiammatorio acuto. La fase di ONSET è rapida e gestita da due mediatori fondamentali dell'infiammazione: IL-1 β e TNF- α , che vengono velocemente liberati a livelli superiori al fisiologico; mentre calano progressivamente i livelli di IL-1 β e TNF- α , IL-6, anch'essa prodotta ben al di sopra dei livelli omeostatici, gestisce la fase di mantenimento del processo



infiammatorio. Eliminata la causa dell'evento flogogeno e normalizzati i livelli di citochine pro infiammatorie, IL-10 e TGF- β 1 guidano i processi di restitutio ad integrum.

La sua emivita è infatti relativamente breve e questo giustifica l'utilizzo a scopo terapeutico degli anticorpi monoclonali low dose anti IL-1 (GUNA-ANTI IL-1) e non citochine ad azione antagonista (dette citochine opponenti) come nel caso di sovra-espressione di altre citochine pro-infiammatorie (per esempio IL-6, IL-8, TNF- α) dato che il tempo di induzione e latenza per il riequilibrio fisiologico della bilancia immunitaria secondo il principio di cross-regolazione di Cooke e Bettelli sarebbe troppo lungo, ed invece la sovra-espressione patologica di IL-1 perdura per un tempo molto limitato ma sufficiente ad indurre i segni dell'infiammazione secondo *Celsus* ed in particolare il *calor* (si noti che IL-1 era definita "pirogeno endogeno") ed il *dolor*. Solo l'azione diretta ed immediata dell'anticorpo anti IL-1 è in grado di bloccare questa interleuchina prima che essa leghi il proprio recettore avviando il processo infiammatorio acuto.

È interessante notare che IL-1 è al vertice delle *pathways* che guidano il processo infiammatorio, svolgendo un vero ruolo cruciale nell'innescare e sviluppo di questo fenomeno.

IL-1, infatti, attiva 3 fondamentali cascate:

1. la cascata dell'acido arachidonico via COX2
2. la cascata della sintesi delle prostaglandine
3. la cascata dell'ossido nitrico

Normalmente l'intervento farmacologico antinfiammatorio prevede l'azione su una sola di queste cascate, e cioè (Fig. 12):

1. i FANS sulla cascata dell'acido arachidonico
2. i corticosteroidi sulla cascata delle prostaglandine
3. i salicilati sulla cascata dell'ossido nitrico

Va da sé che l'utilizzo contemporaneo di queste 3 diverse classi di farmaci antinfiammatori avrebbe un indiscusso effetto terapeutico ma porterebbe con sé una severa coorte di effetti collaterali.

Agendo invece primariamente là dove originano le 3 cascate, cioè bloccando IL-1, si è in grado di agire contemporaneamente su tutte e 3 le *pathways* pro-infiammatorie, con un pronto ed efficace effetto antinfiammatorio e, dato il basso dosaggio del farmaco low dose (GUNA



ANTI IL-1), senza alcun effetto collaterale, né locale né tanto meno sistemico, come si osserva con l'uso degli anticorpi monoclonali ad alto dosaggio.

- E nella patologia infiammatoria cronica?

Interprete principale dei processi infiammatori cronici ed in particolare della *Low Grade Chronic Systemic Inflammation* (LGCSI) è l'IL-6.

Questa citochina, che normalmente nei processi infiammatori fisiologici interviene dopo le prime 48-72 ore, ed è responsabile del mantenimento del processo affinché esso svolga la propria opportuna azione di difesa, per la persistenza del/dei *trigger* infiammatorio/i ovvero per un'alterata (insufficiente) funzione neuro-immuno-endocrina, permane up-regolata oltre il termine fisiologico del mantenimento del processo, talvolta molto a lungo, inducendo la persistenza del fenomeno, la conseguente sintomatologia cronica e la progressione del fenomeno verso la *functio laesa*.

È noto come la curva dell'IL-6 non si abbassi dopo le fisiologiche 72-96 ore: è la persistenza di questa up-regolazione la profonda causa del fenomeno infiammatorio cronico di bassa intensità.

E' noto altresì come l'up-regolazione dell'IL-6 sia in stretta relazione e spesso conseguenza dell'insufficiente attività di IL-10 e di TGF- β , le due citochine che secondo il principio della cross-regolazione, ovvero delle citochine antagoniste o opponenti, sono in grado di tenere sotto controllo omeostatico IL-6. (Fig. 3)

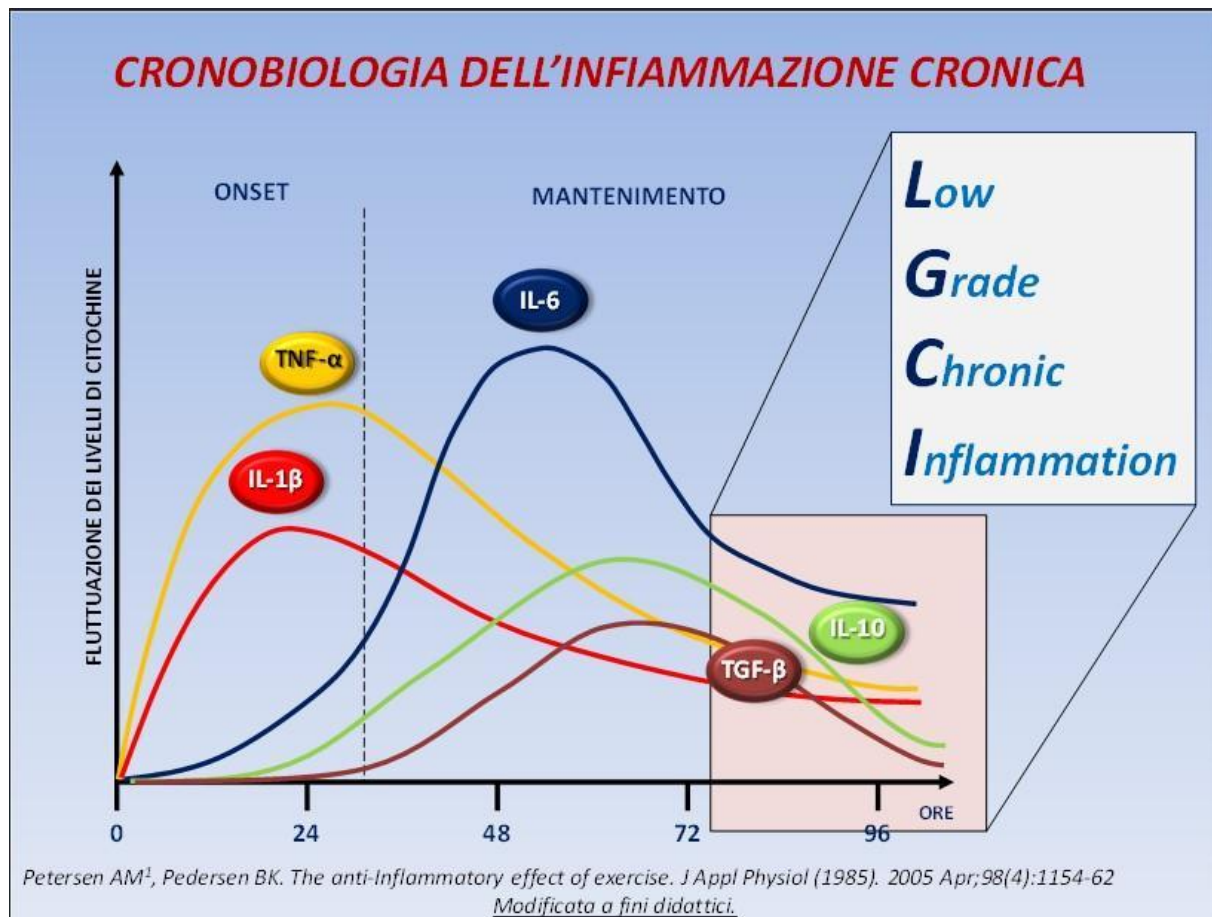


Fig. 3 – fasi ed attori del processo infiammatorio cronico. La fase di ONSET è rapida e gestita da due mediatori fondamentali dell'infiammazione: IL-1 β e TNF- α , che vengono velocemente liberati a livelli superiori al fisiologico; mentre i livelli di IL-1 β e TNF- α , scendono, mantenendosi però al di sopra dei limiti omeostatici, IL-6 gestisce la fase di mantenimento del processo infiammatorio. In seguito, IL-1 β e TNF- α e IL-6 non scendono ai livelli basali mentre IL-10 e TGF- β 1, espresse al di sotto dei valori fisiologici, non riescono ad innescare completamente i processi riparativi. La coesistenza di processo infiammatorio e parziale processo di risoluzione descrive lo stato di infiammazione cronica.

Sovente i valori di IL-10 e di TGF- β sono nel range fisiologico ma la “tempesta” di IL-6 è tale che le due molecole autologhe non sono in grado di controbilanciare la straordinaria concentrazione e diffusione di IL-6: è in questo momento che l'utilizzo di IL-10 a bassi dosaggi (GUNA INTERLEUKIN-10):

1. è richiesto
2. è fisiologicamente opportuno
3. è terapeuticamente la soluzione più efficace e biologicamente perfetta,

La gestione farmacologica dell'infiammazione cronica sistemica di bassa intensità è la nuova frontiera della farmacologia *mainstream* e la *Low Dose Medicine* rappresenta la soluzione più moderna ed efficace.



Tutti i sistemi ed apparati sono colpiti da fenomeni infiammatori cronici di bassa intensità e sono ben conosciute le correlazioni tra infiammazione cronica e patologie come *l'Alzheimer*, le *IBDs*, *l'infarto*, solo per citare alcune delle malattie a maggiore incidenza di questo secolo. E si pensi ai cosiddetti “sintomi vaghi ed indefiniti”, classica espressione dell'infiammazione cronica di bassa intensità e fra le cause di più frequente consulto in regime di Medicina di Base

Il ruolo di IL-6 nell'etiopatogenesi di molte malattie muscoloscheletriche è cruciale. La Ricerca è evidenziato il legame esistente tra IL-6 sovra-espressa, *Low Grade Chronic Inflammation* e la triade sintomatologica “dolore, depressione, *fatigue*” un quadro molto tipico e comune a varie patologie come la Fibromialgia, il Cancro, le Sindromi Depressive Maggiori, tutte patologie francamente infiammatorie.

Per la comprensione del ruolo centrale di IL-6 come *marker* dell'infiammazione cronica di basso grado e di come essa sia il vero “killer silenzioso” della nostra salute, è di estrema importanza un lavoro pubblicato da *New England Journal of Medicine* nel 2011, che in maniera perfetta e sintetica descrive i mediatori (guarda caso prevalentemente IL-6 e TNF α) che contribuiscono allo *spreading* dell'infiammazione dal focolaio primario (nello specifico Artrite Reumatoide) verso tutti gli altri organi e tessuti, facendo dell'infiammazione cronica un'infiammazione cronica SISTEMICA .

Ed è certamente questa la grande sfida della Medicina dei prossimi anni.

È proprio su questo fronte che la *Low Dose Medicine* e la Farmacologia dei bassi dosaggi possono vincere la loro sfida: grazie alla comprensione degli intimi meccanismi della cross-regolazione tra sottopopolazioni linfocitarie ed al concetto di citochine antagoniste od oppponenti, oggi sappiamo molto bene come “neutralizzare”, cioè down-regolare la sovra-espressione di IL-6, ristabilendo il giusto trend della curva di IL-6.

- Certamente IL-6 fa paura. Ma come è possibile tenerla sotto controllo?

IL-10 è la più potente e straordinaria molecola ad attività antinfiammatoria di cui dispone l'organismo umano (ed animale più in generale). I progressi compiuti dalla Ricerca nel campo della Farmacologia dei bassi dosaggi hanno portato alla produzione di un farmaco a base di IL-10 (GUNA INTERLEUKIN-10), la cui efficacia è oggi dimostrata tanto in pre-clinica quanto nei trial clinici, e dall'assoluta sicurezza clinica.

- In Fisiatria abbiamo a che fare molto con il dolore acuto e cronico benigno. In questo caso la *Low Dose Medicine* può intervenire?



Nella “borsa degli attrezzi” della farmacologia antinfiammatoria *low dose* un ruolo cruciale è giocato dalle β -endorfine, molecole di estremo interesse e di comprovata efficacia nel controllo del dolore acuto e cronico benigno.

In estrema sintesi l’azione delle β -endorfine e la loro fisiopatologia è sintetizzabile in:

- Le β -endorfine sono up-regolate durante l’inflammazione.
- Le β -endorfine inducono effetto analgesico legandosi ai recettori per gli oppioidi.
- Nel S.N.C. le β -endorfine si legano ai recettori *mu* per gli oppioidi ed inibiscono il rilascio di GABA.

Le beta-endorfine sembrano svolgere un ruolo fondamentale nell’analgia non farmacologica, vale a dire, in quella che si ottiene, per esempio, mediante tecniche come: l’Agopuntura, l’Ipnosi, l’Elettrostimolazione

Molteplici sono le evidenze relative all’efficacia ed al possibile ruolo terapeutico: la somministrazione di beta-endorfine è in grado di migliorare l’Artrite Indotta dal Collagene (CIA) riducendo l’espressione di fattori reumatoidi e proinfiammatori *attraverso* la seguente cascata di eventi:

- *down*-regolazione di NF-kB
- riduzione di citochine proinfiammatorie
- riduzione di chemochine
- riduzione delle MMPs reduction
- polarizzazione Th-2
- Se dovessimo tirare le somme?

In conclusione, appare evidente come, secondo il principio di cross-regolazione delle citochine antagoniste, ed in accordo ai principi della cronobiologia dei fenomeni infiammatori, alle citochine pro-infiammatorie facciano da “contro-bilancia” le citochine antinfiammatorie.

Un semplice schema può facilitare la comprensione sul possibile uso delle nostre molecole:

GUNA-ANTI IL-1

- Sintomatologia infiammatoria acuta

GUNA INTERLEUKIN-10

- Sintomatologia infiammatoria cronica

Guna β -ENDORPHIN

- Sintomatologia dolorosa acuta e cronica



Bibliografia

1. Ader R, Cohen N, Felten DL (1987) Brain, behavior, and immunity. *Brain Behav Immun* 1(1): 1-6.
2. Ader R, Felten D, Cohen N (1990) Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 561- 602.
3. Ader R, Cohen N (1993) Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 44: 53-85.
4. Ader R, Cohen N, Felten D (1995) Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345(8942): 99-103.
5. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013;40(6):463-71.
6. Haroon E, Raison CL, Miller AH (2012) Psychoneuroimmunology meets neuro-psycho-pharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 37(1): 137-62.
7. Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedón JC (2005) Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5(2): 161-6.
8. Lourenço EV, La Cava A (2009) Cytokines in systemic lupus erythematosus. *Curr Mol Med* 9(3): 242-54.
9. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, et al. (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and non-monotonic dose responses. *Endocr Rev* 33(3): 378-455.
10. Biancotto A, Wank A, Perl S, Cook W , Olnes MJ, et al. (2013) Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One* 8(12):e76091.
11. Reeves R, Leonard WJ, Nissen MS (2000) Binding of HMG- I(Y) imparts architectural specificity to a positioned nucleosome on the promoter of the human interleukin-2 receptor alpha gene. *Mol Cell Biol* 20(13): 4666-79.
12. Ishihara K, Hirano T (2002) Molecular basis of the cell specificity of cytokine action. *Biochim Biophys Acta* 1592(3): 281-96.
13. Commins SP, Borish L, Steinke JW (2010) Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 suppl 2): S53-72.
14. Méndez-Samperio P, Badillo-Flores A, Nuñez-Vazquez A, Hernandez Garay M. Interleukin-4 inhibits secretion of interleukin-1beta in the response of human cells to mycobacterial heat shock proteins. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;4(6):665-70.
15. Cooke, A. Th17 in Inflammatory Conditions. *Rev Diabetic Stud* 2006;3: 72-7.
16. Bettelli E. et al. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Current Opinion in Immunology* 2007;19:652-7



17. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, et al (2009) Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 22(6): 497-510.
18. D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I (2012) Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Cancer Therapy* 3: 337-342.
19. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, et al (2013) Oral Administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation. *Gastroenterology Research* 6(4): 124-133.
20. Radice E, Miranda V, Bellone G (2014) Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon-gamma enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study *Intern. Immu- nopharm* 19(1): 66-73.
21. Roberti ML, Ricottini L, Capponi A, Sclauzero E, Vicenti P, et al. (2014) Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents* 28(1): 133-9.
22. Luchetti P. Increasing of visual function in patients with retinal atrophy treated with drugs of Low Dose Medicine. Monocen- tric retrospective observational study. *Minerva Oftalmologica* 2014;56(3-4):53-61.
23. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Moretti S, Taddei N, Fiorillo C. Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin, *J Dermatol Sci* 201;79(2):163-70.
24. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, Chokoeva AA, Zarrab Z, Gian- faldoni S, et al. Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(1 Suppl):53-8.
25. Radice E, Bellone G, Miranda V. Enhancement of the Immunostimulatory Functions of Ex Vivo-Generated Dendritic Cells from Early-Stage Colon Cancer Patients by Consecutive Exposure to Low Doses of Sequential-Kinetic-Activated IL-4 and IL-12. A Preliminary Study. *Transl Oncol.* 2015 Aug;8(4):327-38.
26. Lotti T. Successful combination treatment for psoriasis with phototherapy and low-dose cytokines: A spontaneous, retrospective observational clinical study. *Hautarzt.* 2015;66(11):849-54.
27. Barygina V. et al Low dose cytokines reduce oxidative stress in primary lesional fibroblasts obtained from psoriatic patients. *J Dermatol Sci.* 2016;83(3):242-4.
28. Carello R et al. Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial. *Italian Journal of Pediatrics.* 2017;43:78
29. Castiglioni S. et al. Femtograms of Interferon- γ suffice to Modulate the behavior of Jurkat cells: A new light in immunomodulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2715.
30. Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometriotic cell lines. *International Immunopharmacology* 2018;55:223–30.



31. Uberti F, Morsanuto V, Ghirlanda S, Ruga S, Clemente N, Boieri C, Boldorini R, Highly Diluted Acetylcholine Promotes Wound Repair in an In Vivo Model. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2018 Apr 1; 7(4): 121–133.
32. Tagliacarne SC, Valsecchi C, Benazzo M, Nichelatti M, Marseglia A, Ciprandi G, Bernasconi S. Low-dose multicomponent medication modulates humoral and cellular immune response in an ex-vivo study on children subjected to adenoid surgery. *Immunol Lett*. 2018 Nov;203:95-101.
33. Martin Martin LS, et al. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:985-994
34. Galli et al. Clinical and immunological evaluation of long-term treatment with Low Dose Medicine in pediatric population affected by chronic atopic dermatitis. Experimental randomized double-blind at two stages clinical trial. *Italian Journal of Pediatrics* 2017 – in press.
35. Molinari C. et al. The Role of BDNF on Aging-Modulation Markers. *Brain Sci*. 2020, 10.
36. Epstein OI. Release-activity: a long way from phenomenon to new drugs. *Bull Exp Biol Med*. 2012;154(1):54-8.



Risoluzione di cisti tendinea attraverso infiltrazione con MD Tissue e Arnica Complex Heel: case report



Resolution of tendon cysts through infiltration with Arnica Complex Heel: case report

Morena Ottaviani

Dir. Sanitario C.M.R. Centro Medico Riabilitativo srl di Casarza Ligure (GE)

R.B. Studio Radiologico Tenconi e Istituto Fisioterapico e Radiologico Gallaratese di Milano

Riassunto

Un giovane atleta professionista della pallavolo è stato sottoposto ad infiltrazioni con Arnica Heel Complex alternata a Collagene di derivazione suina per trattare una cisti tendinea di grandi dimensioni, localizzata lungo il I metatarso. In questo articolo vengono inoltre analizzati alcuni provvedimenti alternativi attraverso una breve review della letteratura scientifica.

Parole chiave: cisti tendinee, collagene, infiltrazioni

Abstract

A young professional volleyball athlete was treated by infiltration with Arnica Heel Complex and Collagen MD for a large tendon cyst located along first metatarsal. This article analyzes too some alternative measures through a brief review of the scientific literature.

Keywords: tendon cystis, collagen, infiltration

INTRODUZIONE

Le cisti tendinee (o ganglio sinoviale) sono delle piccole sacche di liquido che si formano in seguito ad una infiammazione a livello tendineo. Sono localizzata prevalentemente a livello dei polsi dorsalmente; meno frequentemente si presentano sul dorso del piede, sulla caviglia o sulla punta delle dita.

Le strutture cistiche sono in prossimità (spesso attaccate con un peduncolo) alle guaine tendinee e alle capsule articolari. La parete del ganglio è liscia, fibrosa e di spessore variabile.



La cisti contiene normalmente un liquido chiaro gelatinoso, appiccicoso o mucoso ad alta viscosità. Talvolta tale liquido è acido ialuronico quasi puro.

Le donne sono solitamente più colpite rispetto agli uomini, soprattutto nella fascia di età tra i 20 ed i 40 anni. Negli uomini sono prevalentemente colpiti gli sportivi che utilizzano molto gli arti superiori.

L'etiologia è generalmente legata a microtraumatismi ripetuti a livello dei tendini, che determinano una maggior produzione di liquido sinoviale.

Se la cisti determina dolore, probabilmente è a causa di un coinvolgimento del tendine stesso o di un ramo nervoso. La cisti non dolorosa può rappresentare un problema di esclusiva natura estetica; tuttavia, a volte, il limite può diventare di tipo funzionale, soprattutto come nel caso oggetto del presente report, le dimensioni sono tali da rendere quasi impossibile indossare una calzatura chiusa.

DESCRIZIONE DEL CASO

Un giovane atleta professionista della Pallavolo di 22 anni con piede cavo presenta da oltre 6 mesi una vistosa neoformazione localizzata alla base del I metatarso del piede sinistro, in regione dorsale, in corrispondenza di un punto di pressione della scarpa con cui gioca e si allena. La assoluta assenza di dolore correlata allo sviluppo di tale formazione cistica non ha indotto l'atleta a rivolgersi al Medico precocemente, consentendo così alla formazione di ingrandirsi sino a raggiungere le dimensioni di una pallina da ping-pong. La formazione appare discretamente mobile sui piani profondi, di consistenza duro-elastica, assolutamente indolente. Nemmeno la mobilizzazione delle dita e della tibio-tarsica (anche contro resistenza) determina dolore. Tuttavia le dimensioni al momento della visita sono tali che il giovane riesce a fatica ad indossare le scarpe da allenamento per i periodi richiesti dalle esigenze sportive.

Un esame ecografico ha evidenziato una formazione cistica plurisettata a contenuto anecogeno del diametro di 42 x 35 11 mm riferibile a ganglio sinoviale.

Approfittando del periodo estivo di sospensione del campionato e degli allenamenti quotidiani di squadra, è stato realizzato un protocollo che prevedeva l'infiltrazione di Arnica Complex Heel e MD Tissue alternati a cadenza bisettimanale per un totale di 5 settimane. Nelle prime 3 settimane, prima dell'infiltrazione di Arnica, si è provveduto ad aspirare la formazione cistica estraendo rispettivamente in sequenza 10 cc, 5 cc e 2 cc di liquido giallo, limpido, non corpuscolato. Successivi tentativi di aspirazione prima di infiltrare il farmaco non hanno prodotto risultati.

Al termine delle 5 settimane di trattamento, la formazione cistica era drasticamente ridotta di volume, assumendo la dimensione di una nocciola.



Il paziente è sempre rimasto asintomatico per tutto il periodo del trattamento. Alla ripresa dell'attività sportiva le dimensioni della cisti non sono aumentate, nonostante l'utilizzo delle calzature e la pressione esercitata da quest'ultime sul dorso del piede.

Un follow-up a distanza di 8 mesi ha evidenziato un quadro clinico stabile, con le medesime caratteristiche obiettive raggiunte a fine trattamento e nessun accenno a possibili recidive.

DISCUSSIONE

La cisti sinoviale o tendinea scaturisce da microtraumatismi ripetuti che implicano l'aumentata produzione di liquido sinoviale, il quale si organizza generando la tumefazione più o meno tondeggiante della cisti.

Generalmente asintomatica, la cisti può determinare dolore quando coinvolge strutture tendinee o nervose; qualora invece le dimensioni divenissero cospicue, come nel caso qui descritto, il paziente potrebbe essere disturbato proprio dall'impedimento che la formazione potrebbe determinare.

La prima linea di trattamento è quella conservativa. Spesso è sufficiente la semplice osservazione nel tempo, soprattutto per quelle non dolorose, in quanto tendono a scomparire. Tuttavia, in circostanze come quelle qui presentate, le dimensioni e la posizione, a lungo termine hanno reso difficile l'opzione attendista ma si è reso necessario intervenire nel modo meno invasivo possibile. Quando invece è presente dolore e limitazione funzionale, secondo alcuni autori è possibile intervenire indossando dei tutori ed effettuando un riposo funzionale associato all'assunzione di FANS.

Alcuni autori consigliano di effettuare un'aspirazione della cisti, per svuotarla del liquido e dare sollievo dal dolore; tuttavia, anche dopo essere aspirate le cisti tendono a recidivare.

La terapia chirurgica viene indicata come trattamento quando il trattamento conservativo non fornisce i risultati sperati oppure quando la cisti recidiva. L'intervento consiste nella rimozione della cisti che avviene solitamente in Day Surgery. Dopo l'intervento è necessario indossare un bendaggio o un tutore per circa 15 giorni. Anche in questo caso, tuttavia, sono tutt'altro che infrequenti le recidive. In alcuni studi, si è osservato che l'artrodesi è un trattamento efficace alternativo della formazione sintomatica di cisti sinoviali localizzate all'articolazione interfalangea dell'alluce e la completa fusione dell'articolazione interfalangea è stata osservata in media a $9,2 \pm 1,2$ settimane. L'artrodesi con conseguente fusione interfalangea dell'alluce è risultata pertanto essere un trattamento efficace alternativo della formazione sintomatica di cisti sinoviali localizzate all'articolazione interfalangea dell'alluce.

Alcuni autori suggeriscono che l'accumulo di liquido sinoviale nell'articolazione metatarso-falangea o interfalangea rifornisce la cisti sinoviale della guaina del tendine del flessore lungo dell'alluce e successivamente le cisti gangliari nell'alluce; pertanto nella pratica clinica, il chirurgo dovrebbe controllare attentamente le articolazioni circostanti con guaine tendinee per prevenire il ripetersi delle cisti gangliari attorno all'alluce.



Uno studio sui gangli della guaina flessoria di mano e piede non ha dimostrato alcuna complicanza nei pazienti trattati con puntura percutanea. L'escissione chirurgica ha tuttavia un costo maggiore rispetto alla puntura percutanea e deve tener conto di incapacità e recupero postoperatori che rappresentano fattori aggiuntivi insieme a potenziali complicazioni, che includono rigidità delle dita, dolorabilità della cicatrice, sensibilità al freddo e lesioni neuro vascolari.

L'infiltrazione di Arnica Complex Heel successiva all'aspirazione del contenuto cistico ha consentito in questo caso di ridurre il contenuto gangliare e di beneficiare dell'azione anti-infiammatoria dell'Arnica per circoscrivere la nuova produzione di liquido sinoviale. L'infiltrazione alternata inoltre con MD Tissue ha permesso al Collagene di sviluppare la sua azione di Bio-scaffold per migliorare la qualità tissutale dell'area coinvolta. In sostanza l'azione combinata delle due sostanze avrebbe circoscritto il rischio di recidiva.

CONCLUSIONI

Partendo del presupposto che l'approccio terapeutico in genere deve cercare di essere il meno invasivo possibile pur ottenendo il miglior risultato possibile nel minor tempo possibile, l'intervento che si è deciso di attuare in questo caso ha consentito di ridurre le dimensioni cistiche in modo importante, pur senza dover creare incisioni e cicatrici conseguenti, che sovente sviluppano recidive o, peggio, sequele cicatriziali aderenziali. Non di meno, l'attività sportiva non ha richiesto sospensioni ma il paziente ha potuto proseguire con la preparazione atletica senza dover imporre restrizioni.

Il follow-up a 8 mesi di distanza non ha mostrato segni di riacutizzazione o recidiva.



Figura 1: immagine di cisti gangliare pre-trattamento

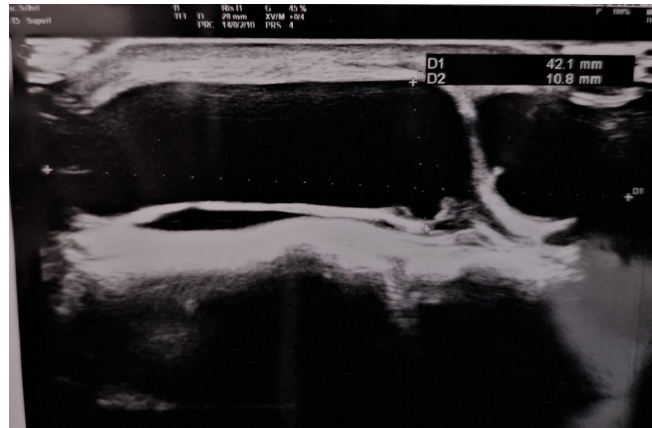


Figura 2: immagine ecografica di cisti gangliare pre-trattamento



Figura 3: immagine ecografica di cisti gangliare pre-trattamento



Figura 4: immagine di cisti gangliare post-trattamento



Bibliografia

1. Jung Woo Lee, Min Wook Joo, Jin Kyeong Sung, Jae Hoon Ahn, Yong Koo Kang. Origine delle cisti gangliari satellite con versamento nella guaina del tendine del flessore lungo dell'alluce attorno all'alluce. Clin. 2018 marzo;10(1):94-98. doi: 10.4055/cios.2018.10.1.94.
2. Najjaar A., Kotzè J., Solomons M., McGuire D. Puntura percutanea dei gangli della guaina flessoria: un'analisi di valutazione della recidiva. J. Hand Surg EUR vol. 2022 dicembre; 47(11): 1168–1169.
3. Wang C, Geng X, Wang X, Ma X, Zhang C, Huang J. Artrodesi per il trattamento delle cisti sinoviali intra-articolari dell'articolazione interfalangea dell'alluce. J Foot Ankle Surg. 2018 Nov-Dic;57(6):1221-1224.
4. Milani L. – Arnica comp.-Heel. Dalle Materie Mediche Omeopatiche alla Biologia molecolare e alla Genomica. La Med. Biol. 2018/4; 39-54.
5. Saint Laurent G., Toma I., Tackett M. et Al. – Differential effects of tr14 versus diclofenac on proresolving lipid mediators revealed by rnaseq. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 77:1237-1238.
6. Milani L., Perra A., Cardani D. Ruolo attivo di Arnica Comp. Heel/Traumeel nella fase di risoluzione dell'infiammazione – Unicità del medicinale multicomponent/multi target. La Med. Biol. 2021/3; 3-15.
7. Randelli F., Menon A., Mazzoleni M., Giavia A., Sciancalepore F., Brioschi M., Gagliano N. Caratterizzazione del turnover del collagene in tenociti umani coltivati su matrice di collagene MD-Tissue. La Med. Biol., 2018/4; 67-68
8. Randelli F., Menoni A., Giaivia A., Mazzoleni M.G., Sciancalepore F., Brioschi M., Gagliano N. Effetto di un composto a base di collagene sulle proprietà morfo-funzionali dei tenociti umani in coltura. Cell 6 dicembre 2018; 7 (12): 246

Conflitti di interessi

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.



La rieducazione respiratoria nel soggetto anziano con sintomi funzionali

Simone Ielo¹, Paolo Calò², Alessia Del Pizzo²

¹ Medico in formazione specialistica in Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università Cattolica Sacro Cuore Roma

² Fisioterapista Respiratorio, IRCCS San Raffaele Pisana Roma

La fisioterapia respiratoria è un elemento centrale del percorso riabilitativo del paziente anziano a seguito di eventi acuti come la riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), lo scompenso cardiaco o le polmoniti che hanno comportato dei lunghi tempi di ricovero e il conseguente deterioramento delle condizioni cliniche. Numerose evidenze scientifiche dimostrano che essa riveste un ruolo ormai consolidato nel management delle pneumopatie croniche, come nel caso delle bronchiectasie o delle sindromi disventilatorie restrittive su base neuromuscolare, dove l'impatto maggiore si ha sulla clearance delle vie aeree e il drenaggio delle secrezioni bronchiali. Rappresenta in questi casi il gold standard non farmacologico di trattamento.

L'efficacia della riabilitazione è stata indagata anche in diversi studi che ha incluso quei pazienti con sintomatologia respiratoria persistente in assenza di una specifica malattia cardio-polmonare sottostante (la cosiddetta sintomatologia funzionale dei *dysfunctional breathing disorders* o DBS), tuttavia nella pratica clinica viene di rado raccomandata in questi casi^{1,2,3}.

Ancor meno, viene considerata la sua azione preventiva nei confronti di eventi che minano l'autonomia della persona. Sorgono spontanei alcuni interrogativi: Quali sono i sintomi funzionali? Chi sono i principali destinatari della fisioterapia respiratoria in questi casi?

L'efficacia può aumentare in un centro di riabilitazione che affronti la problematica con un approccio multifattoriale?

La presenza di sintomi respiratori funzionali (quali dispnea, dolore toracico atipico, ridotta tolleranza cardiorespiratoria agli sforzi, alterato pattern respiratorio) è un problema rilevante che interessa solitamente soggetti asmatici ma che riscontriamo comunemente anche nella popolazione anziana^{1,3,4}.



*Corresponding author: Simone Ielo (simone.ielo01@icatt.it)

I meccanismi alla base possono avere geni multifattoriale e si rende pertanto necessaria una risposta su più fronti ad un problema complesso come questo.

Un ciclo riabilitativo respiratorio prevede in media una degenza di 3-4 settimane, rappresentando un'occasione unica di miglioramento del quadro sintomatologico, di diagnosi e prevenzione di condizioni fino ad allora sconosciute, come ad esempio la sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Queste ultime sono fortemente correlate alla comparsa di sintomi e comorbilità erroneamente considerate “sine causa” e inevitabili nell'anziano. La RP consente inoltre di apportare fondamentali modifiche allo stile di vita del paziente: dal check farmacologico della terapia domiciliare all'alimentazione.

La fragilità: possibile origine dei sintomi funzionali

Il concetto di ‘fragilità’ è stato teorizzato nel 1985 da Fretwell.

Definisce una sindrome biologica in cui viene a ridursi la “riserva funzionale” dell'organismo con una conseguente maggiore suscettibilità alla malattia e agli eventi avversi ad essa correlati. La sua massima incidenza si registra nella popolazione di soggetti over 70. Fried et al.⁵ suggeriscono di ricercare la presenza di almeno *tre* dei seguenti criteri per poter parlare di paziente fragile: 1) il calo ponderale non volontario 2) l'astenia 3) il deficit di forza 4) la ridotta velocità di deambulazione 5) la sedentarietà.

I pazienti con sintomi respiratori funzionali spesso rispettano i criteri sopraccitati rientrando in una condizione di fragilità.

Per identificare precocemente questa sindrome - o i fattori che espongono il soggetto anziano al rischio di sviluppare una condizione di fragilità, sarebbe utile che il medico ricorresse ad un approccio di tipo biomedico-psico-sociale (BPS)⁶. Infatti, vediamo come nei criteri che descrivono la fragilità, siano rappresentate anche tutte e tre le aree considerate dall'approccio BPS: quella biologica (cioè il calo ponderale, il deficit di forza e la velocità di deambulazione), quella psicologica (la sedentarietà) e quella sociale, quest'ultima da considerarsi probabilmente come il *primum movens* dei cambiamenti comportamentali che precedono lo sviluppo della sindrome.

Ormai da anni, le Università hanno adottato, sia per le facoltà mediche che per le altre professioni sanitarie, un progetto educativo basato su questo modello.

L'area biologica comprende tutto ciò che ha un meccanismo fisiopatologico di origine e che si “esternalizza” in un sintomo, segno o in una vera e propria patologia.

L'area psicologica, con la sfera della percezione e del comportamento, riveste un ruolo centrale nel modo in cui il soggetto vive la propria condizione. Infine, l'area sociale fa riferimento al contesto e al supporto (familiare ma non solo) della persona nell'affrontare i propri problemi di salute.

La base di un sintomo, spesso, non è solo biologica ma legata a queste componenti: a maggior ragione se consideriamo le manifestazioni respiratorie come il dolore toracico e la dispnea, in entrambi casi regolati dal sistema nervoso.

Obiettivo di un programma riabilitativo respiratorio è – dunque - anche quello di identificare la fragilità e lavorare su queste tre aree, interconnesse e specifiche di ognuno. Il feedback del



paziente alla sollecitazione fisica, la velocità di deambulazione, la sedentarietà sono condizioni facilmente obiettivabili sulle quali si rende necessario soffermarsi. Il peso corporeo dovrebbe essere misurato e registrato all'inizio e alla fine del ricovero, esattamente come viene fatto con le altre misurazioni oggettive della performance fisica (ad esempio i metri percorsi durante il test del cammino dei 6 minuti, le scale di valutazione della dispnea pre- e post test e la forza di presa tramite "handgrip test").

Sarebbe auspicabile che in ogni centro riabilitativo venisse impostato un piano alimentare adeguato al singolo paziente sin dall'inizio del ricovero, nel contesto dell'approccio multidisciplinare sopradescritto. Altrettanto raccomandata è la prescrizione di una dietoterapia all'atto della dimissione del paziente.

Infine, un aspetto spesso dimenticato è il supporto psicologico, fondamentale se consideriamo che i disturbi funzionali trovano spesso una spiegazione nell'ansia.

La tosse cronica

La fisioterapia respiratoria può svolgere un ruolo determinante nei casi di tosse cronica, una problematica verso la quale sta emergendo negli ultimi anni una maggiore sensibilità, con l'apertura di ambulatori dedicati e un aumento delle pubblicazioni scientifiche in merito. La tosse cronica viene definita tale se il sintomo persiste per un periodo >8 settimane. Tale condizione appare più frequente nella popolazione anziana e considerando l'aumento dell'età media della popolazione, è ragionevole pensare che l'incidenza e la prevalenza aumenteranno in un futuro non così lontano⁷.

Tale condizione è responsabile di una riduzione della qualità di vita; alcuni studi riportano un effetto psicologico paragonabile a quello dell'ictus o del morbo di Parkinson⁷. La tosse cronica può determinare ansia, ritiro sociale, incontinenza urinaria; si associa ad un progressivo indebolimento del riflesso fisiologico e di conseguenza ad un maggior rischio di inalazione e di polmoniti ab ingestis. Nel complesso rappresenta un elemento clinico a prognosi sfavorevole aumentando notevolmente il rischio di mortalità in chi ne soffre⁸. La causa non è univoca. Tralasciando le pneumopatie (BPCO, bronchiectasie) la cui trattazione esula dagli obiettivi di questo manoscritto, un sospetto può nascere indagando le politerapie farmacologiche che spesso vengono assunte nella fascia di popolazione più anziana e naturalmente le comorbilità che la colpiscono.

La malattia da reflusso gastroesofageo può essere il trigger di innesco di un'irritazione permanente delle vie aeree ed è ormai assodato come questa condizione abbia una prevalenza elevatissima nella sindrome da allettamento, e più in generale nei sedentari. A tale riguardo esiste un questionario che potrebbe essere di ausilio in riabilitazione respiratoria che prende il nome di Hull Airway Reflux Questionnaire (HARQ). È stato dimostrato che il questionario è specifico e accurato per valutare il reflusso gastro-faringo-laringeo e l'ipersensibilità alla tosse.

Per quanto concerne le caratteristiche cliniche: la tosse è solitamente di tipo irritativo, cioè "secca"; non si associa ad espettorazione o ipersecrezione bronchiale.

Può essere accessionale, ma per lo più è occasionale e ricorrente.

Una volta escluse cause primitive responsabili del sintomo, il Medico può ricercare altri fattori scatenanti facendo attenzione alla farmacoterapia del paziente, cercando di favorire ove



possibile la “deprescription” anche di quei farmaci che almeno in via teorica non sono responsabili della sintomatologia, purché venga mantenuto sempre un favorevole rapporto rischio/beneficio^{9,10}.

Viene raccomandato in questi casi lo switch degli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE-i; tra i principali responsabili di tosse) con Sartani per mantenere l’effetto anti-ipertensivo.

Utile la valutazione ecografica del diaframma, per definirne posizione, spessore e mobilità e per escludere eventuali deficit o paresi, che possono essere idiopatiche ma anche secondarie a neoplasie, interventi chirurgici, patologie della pleura o manifestazioni addominali. Di notevole interesse può essere la valutazione ecografica all’inizio e alla fine del trattamento riabilitativo per evidenziare l’efficacia del training eseguito nel percorso riabilitativo.

La dispnea: un sintomo frequente, soprattutto nel post Covid

Da un punto di vista epidemiologico, le stime pubblicate dalle varie società scientifiche ci indicano una prevalenza del sintomo compresa tra il 10% e il 59% della popolazione generale, con un picco al di sopra dei 75 anni⁴.

Questi valori, che già di per sé rendono l’idea della frequenza di una condizione così invalidante, sottostimano verosimilmente la reale prevalenza attuale, cioè nel periodo post-pandemico che stiamo vivendo.

Nuove entità nosologiche (come il Long Covid e la sindrome acuta Post-Covid [PCAS]) si sono recentemente materializzate negli ambulatori medici e con loro tutto il corteo sintomatologico con cui spesso si manifestano, in primis: la dispnea da sforzo. Per una valutazione accurata dell’entità del sintomo, solitamente viene fatto riferimento alla scala MRC (Medical Research Council) [Tab. 1] ; contestualmente ai test di performance cardiorespiratoria agli sforzi submassimali viene fatto anche riferimento alla scala di Borg che fa riferimento all’intensità percepita dello sforzo[Tab. 2].

Tabella 1: Medical Research Council scala della dispnea

	<i>Grado 0</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 4</i>
SINTO MI	Senza fiato solo dopo attività fisica	Senza fiato se cammino a passo veloce in salita	Cammino più lentamente rispetto un coetaneo	Devo fermarmi durante il cammino in piano	Ho l’affanno anche a riposo, per uscire di casa o per vestirmi.

Fonte: Linee Guida GOLD 2023.



Tabella 2: Scala di Borg modificata a 10 items

0	Non affaticato
1	Sforzo percepito come molto debole
2	Sforzo debole
3	Sforzo tollerabile
4	Sforzo moderato ma tollerabile
5	Moderato, lieve affaticamento
6	Forte
7	Intenso
8	Molto intenso ++
9	Estremo
10	Non tollerato

Fonte: Shariat, 2018

Questi sintomi residui dall'infezione SARS-CoV-2 sembrano manifestarsi con un'incidenza leggermente maggiore nelle donne e in età avanzata, ma soprattutto in chi ha contratto l'infezione senza essere stato precedentemente vaccinato.



Una revisione sistematica della letteratura scientifica ha confrontato vari trial clinici randomizzati che esploravano i benefici di una riabilitazione multidisciplinare in pazienti con sintomatologia residua dopo infezione da SARS-CoV-2 ¹¹.

I risultati migliori sono stati ottenuti prevalentemente in pazienti i cui sintomi erano la dispnea,

la chinesiofobia (paura di effettuare movimenti) e l'ansia.

Una dichiarazione di consenso dell' American Academy of Physical Medicine, recentemente pubblicata, consiglia la riabilitazione respiratoria e la valutazione specialistica pneumologica anche soltanto in presenza di lievi alterazioni respiratorie residuali.

Qualora tali servizi non possano essere garantiti dalla comunità, viene riconosciuto il ruolo di una riabilitazione di altro tipo – definita dagli autori “tradizionale” ¹².

Fatta la premessa che l'esatto meccanismo fisiopatologico delle sindromi post-COVID o long-COVID non sono del tutto chiare, appare ragionevole pensare che gli stessi disturbi presenti in altri pazienti, o semplicemente nell'anziano fragile, possano migliorare con la riabilitazione respiratoria.

Da un punto di vista farmacologico resta sconosciuta la strategia migliore da perseguire; solo di recente, i risultati di un trial clinico randomizzato hanno evidenziato che l'integrazione di l-arginina e vitamina C ha migliorato le prestazioni di deambulazione, la forza muscolare, la funzione endoteliale e la fatigue negli adulti con long-COVID ¹³. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati dello studio è limitata dal campione analizzato, dalla natura monocentrica dello studio e dal fatto che sia stato condotto in singolo cieco.

Sintomi respiratori e massa muscolare negli anziani

Muscoli e sintomi respiratori sono profondamente associati.

Gli studi osservazionali prospettici hanno confermato da diversi anni l'importanza prognostica dello stato costituzionale nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), una delle patologie cardiorespiratorie più comuni, la cui incidenza e prevalenza continuano ad aumentare per la fascia d'età >65 anni.

Recenti studi però indagano anche la correlazione esistente tra sarcopenia e mortalità nei soggetti anziani senza malattia polmonare clinicamente evidente ¹⁴.

Ricordando quanto detto in precedenza, cioè che la respirazione è un processo dipendente da vari attori, risulta automatico pensare ad una correlazione tra la massa muscolare e la tolleranza cardio-respiratoria agli sforzi, a prescindere da un determinato processo patologico concomitante.

Sono state riconosciute numerose cause di sarcopenia correlata all'età (la cosiddetta “anoressia dell'invecchiamento”), tra cui la perdita delle unità motorie che innervano i muscoli, l'infiammazione sistemica (aggravata dall'obesità che talvolta accompagna la senescenza), lo stress ossidativo, il calo nella produzione degli ormoni anabolici e la diminuzione dell'attività fisica ¹⁵.

Riguardo questo tema, probabilmente, un centro di RP esplica il ruolo di maggior importanza per la persona che ne è interessata.

Solitamente i pazienti vengono valutati eseguendo il chair test per la valutazione dell'assetto muscolare e della fatica respiratoria (test di 30 secondi in cui il soggetto si alza e si siede da



una sedia, il cui risultato può essere fortemente compromesso da problematiche muscolo-scheletriche). In alternativa, anche se meno informativo del precedente per quanto riguarda la prestazione muscolare, il test del cammino di 6 minuti.

In entrambi i casi viene valutata la tolleranza cardiorespiratoria allo sforzo sub-massimale monitorando con un saturimetro la frequenza cardiaca e la saturazione periferica di ossigeno (SpO₂).

Questi accertamenti sono effettuati all'ingresso e al momento della dimissione, per evidenziare il delta che consente di obiettivare il miglioramento ottenuto dal paziente.

Infine, a proposito della deprescription di cui si parlava nel paragrafo “tosse cronica”, è annosa la questione dell'uso di statine nell'anziano. In riabilitazione, numerosi pazienti anziani hanno questi farmaci nella terapia domiciliare che dettagliatamente (chi più, chi meno) ci forniscono. Le evidenze di una riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari correlati alla malattia aterosclerotica sono numerose ma permangono dubbi sull'efficacia in pazienti con >80 anni. Gli effetti avversi delle statine sulla prestazione fisica e la muscolatura sono altrettanto conosciuti dai clinici. Attualmente la categoria delle statine rientra tra quei farmaci consigliati da valutare nella deprescription¹⁰ sebbene i più recenti trial clinici ancora non forniscano prove di un rapporto rischio/beneficio favorevole alla sospensione nei pazienti anziani e fragili. La scelta, che dovrebbe essere indirizzata da uno studio approfondito e personalizzato del paziente, rimane a carico del medico.

La ricetta del fisioterapista

In base alla valutazione del fisioterapista, i pazienti seguiranno un programma di riabilitazione composto da:

-Esercizi per la muscolatura degli arti inferiori e superiori: questi esercizi coinvolgeranno i principali gruppi muscolari per incrementare e mantenere il tono muscolare; inoltre, durante l'esecuzione di tali esercizi viene posta particolare attenzione alla coordinazione respiratoria durante il movimento svolto, poiché il paziente respiratorio tende ad eseguire “in apnea” l'esercizio fisico, aumentando la sensazione di affanno. Gli esercizi proposti dovranno essere caratterizzati da semplicità del movimento e adattabilità dello stesso alla condizione clinica di partenza.

-Esercizi di respirazione: rieducano il paziente ad una corretta meccanica respiratoria e favoriscono il recupero della capacità polmonare e la riduzione della dispnea nel paziente affetto da pneumopatia. Nei casi di *dysfunctional breathing disorders* gli studi a riguardo (in numero ancora esiguo come evidenziato dalla Cochrane del 2013) danno risultati contrastanti ma appare ragionevole la loro applicazione in un contesto più ampio e multidisciplinare come quello offerto da una struttura specializzata in riabilitazione.

Tra gli esercizi di respirazione più utilizzati in ambito riabilitativo vi sono la *respirazione diaframmatica (Metodo Papworth)*³, che stimola l'utilizzo del muscolo diaframma per espandere la gabbia toracica (il paziente seduto o sdraiato, mette una mano sul petto e una sullo stomaco, quindi inspira lentamente attraverso il naso facendo in modo che l'addome si espanda ed espira lentamente attraverso la bocca mentre si contrae il diaframma determinando l'appiattimento della pancia); *la respirazione a labbra serrate*, che aiuta ad aumentare la resistenza e a ridurre la dispnea (il soggetto inspira attraverso il naso e poi espira attraverso le labbra serrate come se stesse soffiando una candela, mantenendo una resistenza costante durante l'intera espirazione); *la respirazione profonda*, che aiuta ad allungare i muscoli del torace e ad aumentare la capacità polmonare (il paziente seduto o sdraiato in posizione confortevole, inspira lentamente e profondamente attraverso il naso e poi espira lentamente e



completamente attraverso la bocca, cercando di svuotare completamente i polmoni); *la Buteyko Breathing Technique* che pone particolare enfasi sulla respirazione nasale e le pause respiratorie dopo un atto ventilatorio completo. Questa tecnica è stata usata soprattutto nei casi di predominanza di respirazione toracica e nei dysfunctional breathing disorders con iperventilazione³.

-Airway Clearance Techniques (ACT) o Esercizi di rimozione delle secrezioni bronchiali: alcune patologie polmonari possono portare ad un aumento delle secrezioni bronchiali prodotte dall'organismo e ad una difficile rimozione naturale delle stesse. I pazienti con DBD riferiscono sensazione di ipersecrezione bronchiale con difficoltà di espettorazione. In questi casi, il fisioterapista respiratorio applica alcune tecniche di disostruzione bronchiale non invasive (come FET, drenaggio autogeno, tecnica “expiration with glottis opened in lateral posture” ELTGOL¹⁶) o semi-invasive (utilizzo di macchinari con sistema PEP -pressione positiva di fine espirazione) per la rimozione meccanica delle secrezioni quali Cough Assistant, FreeAspire, Percussionaire.

-Attività aerobica: la camminata, sia a passo normale sia attraverso l'uso di macchinari come il treadmill, aumenta la funzionalità cardio-respiratoria, il tono muscolare di tutto il corpo e incrementa la tolleranza allo sforzo fisico, che nel paziente respiratorio risulta fortemente diminuita e compromessa.

-Attività educativa: con questo termine si intendono tutte quelle indicazioni e quelle tecniche che il fisioterapista può fornire al paziente per quanto riguarda la corretta gestione dei sintomi respiratori e della patologia in generale, le strategie per la prevenzione di recidive, le indicazioni sul proseguimento di un programma riabilitativo al fine di mantenere i risultati raggiunti e poterli incrementare.

Conclusioni

La riabilitazione respiratoria richiede un approccio personalizzato e multidisciplinare tra diverse figure di specialisti della salute, dove un ruolo determinante è svolto da medici, fisioterapisti, terapisti respiratori e nutrizionisti.

Ad oggi esistono solo poche evidenze scientifiche a supporto della fisioterapia per i pazienti che manifestano disagi respiratori in assenza di malattie conclamate.

Un percorso di riabilitazione respiratoria dovrebbe essere programmato in questi casi, considerando che la sintomatologia funzionale può rappresentare l'epifenomeno di una condizione di fragilità, ben nota ai Colleghi Geriatri.

La gestione dei sintomi e la rieducazione ad un pattern respiratorio “fisiologico” rappresentano l'outcome primario del percorso, ma sono da attenzionare anche tutti gli altri elementi della catena riabilitativa, dal supporto psicologico, alla dieta, al controllo della terapia farmacologica (Fig. 1).

La degenza in un centro di riabilitazione può inoltre essere l'occasione per agire in prevenzione e diagnosi, indagando tutte quelle condizioni potenzialmente responsabili delle manifestazioni cliniche.



Cosa proporre al paziente:

- Programma riabilitativo e training con fisioterapista
- Prescrizione dietetica con supporto calorico e proteico
- Supporto psicologico

Cosa fa il Medico:

- Check farmacologico:
deprescription, switch farmacologici consigliati, introduzione di prescrizioni necessarie
- Studio oggettivo della funzione cardiorespiratoria:
poligrafia cardiorespiratoria per lo studio delle OSAS, test del cammino dei 6 minuti, chair test, emogasanalisi.
- Valutazione ecografica del diaframma:
stabilirne posizione, spessore e mobilità

Cosa fa il Fisioterapista:

- Esercizi di retraining ad un pattern respiratorio "fisiologico"
- Applicazione delle tecniche di clearance delle vie aeree (ACT) con o senza dispositivi
- Studio oggettivo della tolleranza allo sforzo con applicazione delle scale quantitative di valutazione (Borg, MRC, NYHA).

Bibliografia

1. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol.* 2019 Feb 11;45(1):e20170347. doi: 10.1590/1806-3713/e20170347.
2. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med.* 2011;105(8):1153-1159. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.006
3. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):287-294. doi:10.1183/16000617.0088-2015
4. Johnson MJ, Bland JM, Gahbauer EA, et al. Breathlessness in Elderly Adults During the Last Year of Life Sufficient to Restrict Activity: Prevalence, Pattern, and Associated Factors. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(1):73-80. doi:10.1111/jgs.13865
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
6. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry.* 1980;137(5):535-544. doi:10.1176/ajp.137.5.535
7. Song WJ, Won HK, An J, et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:63-68. doi:10.1016/j.pupt.2019.03.010



8. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jun 30;8(1):45. doi: 10.1038/s41572-022-00370-w.
9. Sivagnanam G. Deprescription: The prescription metabolism. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016 Jul-Sep;7(3):133-7. doi: 10.4103/0976-500X.189680.
10. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122246. doi:10.1371/journal.pone.0122246
11. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5185 doi:10.3390/ijerph19095185
12. Maley JH, Alba GA, Barry JT, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of breathing discomfort and respiratory sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R*. 2022;14(1):77-95.
13. Tosato M, Calvani R, Picca A, et al. Effects of l-Arginine Plus Vitamin C Supplementation on Physical Performance, Endothelial Function, and Persistent Fatigue in Adults with Long COVID: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(23):4984. doi:10.3390/nu14234984
14. Park, Chul-Hyun; Yi, Youbin; Do, Jong Geol; Lee, Yong-Taek, Yoon, Kyung Jae. Relationship between skeletal muscle mass and lung function in Korean adults without clinically apparent lung disease. *Medicine* 97(37):p e12281
15. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-961.
16. Martins JA, Dornelas de Andrade A, Britto RR, Lara R, Parreira VF. Effect of slow expiration with glottis opened in lateral posture (ELTGOL) on mucus clearance in stable patients with chronic bronchitis. *Respir Care*. 2012 Mar;57(3):420–6.

Articoli consigliati dall'autore: Rif. 3, Rif. 7, Rif. 8, Rif. 9, Rif. 15.

Conflitti di interessi

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.

Congressi

n/a

Ringraziamenti



BASIC RESEARCH

L. Milani, A. Perra,
D. Cardani

RIASSUNTO

Il processo infiammatorio è, a tutt'oggi, un argomento molto attuale nella ricerca medica nella sua accezione multidisciplinare. Uno degli snodi principali della ricerca è stato il passaggio dell'interpretazione del fenomeno infiammatorio da evento passivo ad evento attivo, teso alla risoluzione del danno non attraverso la sola inibizione della risposta ma, al contrario, attraverso la promozione di una effettiva fase di risoluzione guidata dai *Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)*. Attraverso la Medicina dei Sistemi, uno dei più complessi e moderni approcci per l'interpretazione di numerosi eventi fisiopatologici, è stato possibile analizzare la cronobiologia del processo infiammatorio dal punto di vista genomico focalizzando l'attenzione sulla fase finale dello stesso, la fase di pro-risoluzione (*pro-resolution phase*).

– Attraverso modelli animali dedicati di danno tissutale, in presenza o meno di trattamento con Arnica comp.-Heel/Traumeel, farmaco *multicomponent/multitarget* cardine della Medicina di Bioregolazione dei Sistemi - *Bioregulatory Systems Medicine (BrSM)*, si sono potuti raccogliere molti dati importanti sul meccanismo d'azione del farmaco stesso, in particolare circa il ruolo nella promozione della fase di pro-risoluzione.

La sempre più vasta disponibilità di letteratura scientifica sull'argomento ha fornito gli strumenti culturali opportuni per interpretare i dati ottenuti inquadrando gli stessi all'interno dei processi fisiopatologici dell'infiammazione, in coerenza con la pratica clinica.

PAROLE CHIAVE MEDICINA DEI SISTEMI, GENOMICA, ARNICA COMP.-HEEL/TRAUMEEL, MEDIATORI SPECIALIZZATI DELLA RISOLUZIONE, PGE2, MACROFAGI M1, MACROFAGI M2

SUMMARY: The inflammatory process is still a very topical subject in medical research in its multidisciplinary meaning. One of the pivotal points of the research is the transition from the interpretation of the inflammatory phenomenon from a passive event to an active one, aimed at resolving the tissue damage not through the mere inhibition of the response, but, on the contrary, through the promotion of an effective resolution phase driven by the *Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)*.

Through, the *Systems Medicine*, one of the most innovative approaches for the interpretation of the pathophysiological events, it is possible to investigate the chronobiology of the inflammatory process from the genomic point of view, focusing on the final resolution phase.

– Through specific animal models of tissue damage, with or without treatment with Arnica comp.-Heel/Traumeel, a pivotal *multicomponent/multitarget* medication within the *Bioregulatory Systems Medicine (BrSM)*, it is possible to collect important data on the mechanism of action of the medicine itself, analyzing its role in promoting the pro-resolution phase.

The increasingly availability of scientific literature provides the appropriate cultural tools to evaluate the data obtained by framing them in the inflammatory pathophysiological process, in coherence with clinical practice.

KEY WORDS: SYSTEMS MEDICINE, GENOMICS, ARNICA COMP.-HEEL/TRAUMEEL, SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATORS, PGE2, MACROPHAGES M1, MACROPHAGES M2

RUOLO ATTIVO DI ARNICA COMP.-HEEL/TRAUMEEL NELLA FASE DI RISOLUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE – UNICITÀ DEL MEDICINALE MULTICOMPONENT/MULTITARGET

*ACTIVE ROLE OF ARNICA COMP.-HEEL/TRAUMEEL
IN THE RESOLUTION PHASE OF INFLAMMATION*

– UNIQUENESS OF THE MULTICOMPONENT/MULTITARGET MEDICATION

INTRODUZIONE

I Medici del passato descrivevano le progressive manifestazioni sintomatologiche del processo infiammatorio acuto con i termini *“rubor, tumor, calor, dolor et functio laesa”* (Ciaccia, 2011).

– Tale processo, secondario a stimoli infettivi, traumatici, chimici, immunitari, ecc., è attualmente riconosciuto, dal punto di vista immunitario, come provocato da un accumulo di leucociti, mastociti e piastrine, prima linea di difesa dell'organismo, in grado di liberare

vari tipi di mediatori di natura lipidica (eicosanoidi), proteica (citochine e chemochine) e gassosa (ossido nitrico, monossido di Carbonio e specie reattive dell'Ossigeno) allo scopo di **1)** circoscrivere la sede interessata dal danno, **2)** inializzare e gestire la risposta immunitaria, **3)** eliminare il fattore scatenante e **4)** ristabilire lo stato di integrità fisica (Serhan, 2017).

– La ricerca scientifica si è concentrata sullo studio delle **fasi** che caratterizzano l'infiammazione dal punto di vista del risultato clinico, indagandone gli aspetti

più meccanicistici, in particolare genetici, attraverso opportuni modelli sperimentali allo scopo di comprenderne la fisiologia e l'azione terapeutica.

Tra i più moderni approcci allo studio del processo infiammatorio emerge la Medicina dei Sistemi, branca della Medicina basata su una visione dinamica dell'organismo umano, interpretato come un Sistema di *network* con capacità di auto-regolazione operata dalle interrelazioni dinamiche tra i *network* stessi.

- La Medicina dei Sistemi studia le interconnessioni tra elementi interconnessi e loro capacità di auto-organizzazione operata attraverso meccanismi di

- 1) **auto-regolazione**
- 2) **stabilità intrinseca**
- 3) **robustezza (*robustness*)**
- 4) **resilienza**

che fanno riferimento al concetto di **omeostasi**.

La Medicina dei Sistemi considera la manifestazione patologica la principale conseguenza della disregolazione progressiva dei *network* biologici.

La robustezza dei *network* indica la loro capacità di resistere alle disregolazioni durante le fasi di perturbazione, tornando allo stato di stabilità o garantendo la migliore stabilità possibile attraverso meccanismi di compensazione.

La Medicina di Bioregolazione dei Sistemi - *Bioregulatory Systems Medicine (BrSM)* combina l'approccio al paziente proprio della Medicina dei Sistemi con interventi terapeutici basati sulla bioregolazione dei *network*, operata attraverso misure farmacologiche e non-farmacologiche.

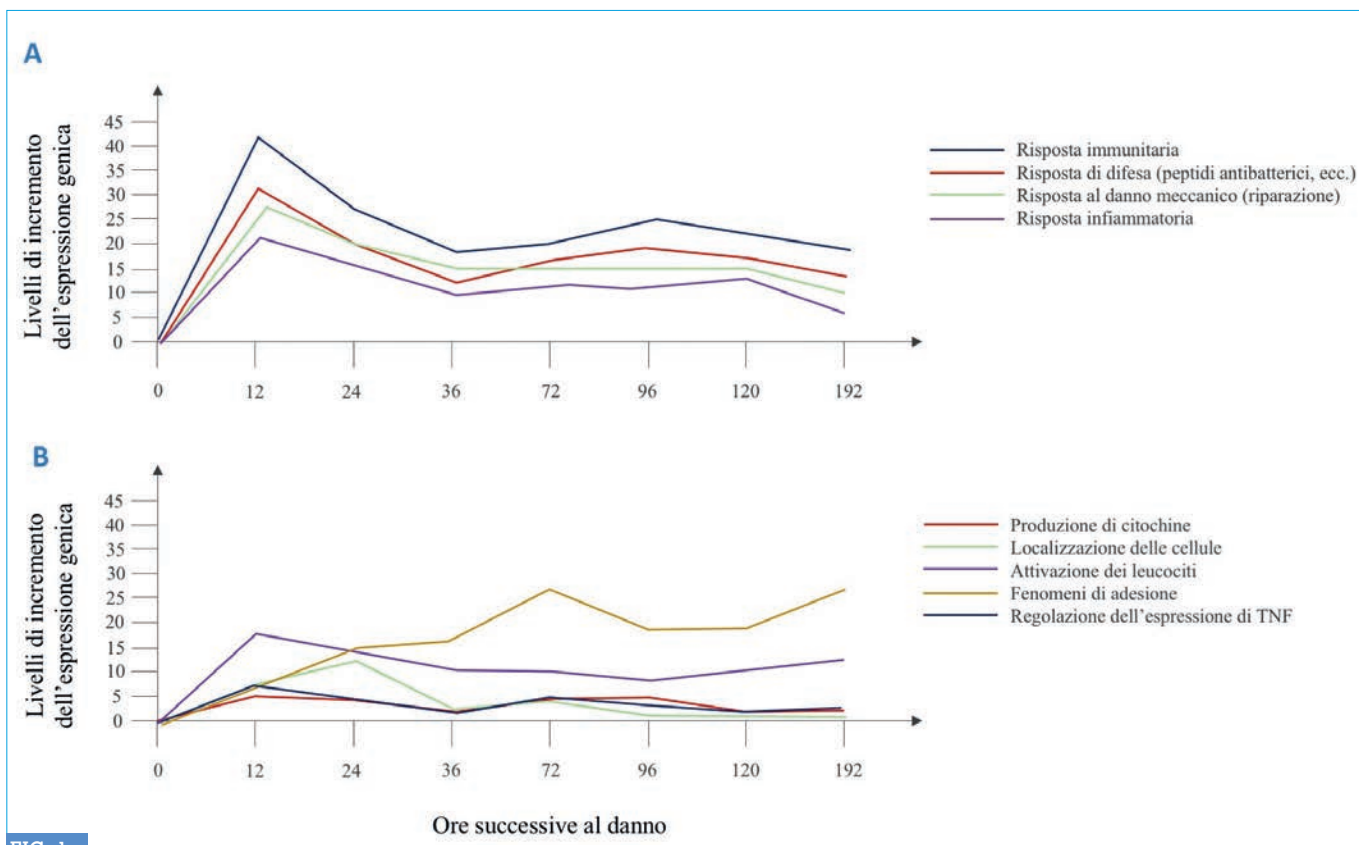
– Il pilastro concettuale su cui poggia la BrSM è l'approccio terapeutico mirato a trattare le disregolazioni dei *network* che sottendono la patologia, sostenendo i *network* di auto-regolazione (in particolare: il neuroendocrino, l'immu-

nitario-infiammatorio, il metabolico, l'energetico-cellulare) per promuovere il ripristino delle condizioni omeostatiche fisiologiche o il raggiungimento di uno stato di equilibrio ottimale, in caso di alterazioni fenotipiche irreversibili. Secondo il modello BrSM, la risposta infiammatoria operata dall'organismo, e i relativi effetti su di esso in fase acuta, svolgono un ruolo primario dal punto di vista omeostatico.

Quando i processi omeostatici non sono sufficienti a conservare l'equilibrio, i meccanismi di auto-regolazione avviano compensatoriamente il processo infiammatorio, che viene innescato allo scopo di mantenere o ripristinare l'omeostasi.

– Questo processo è definito **infiammazione omeostatica** (o fisiologica).

Infiammazioni persistenti o irrisolte, al contrario, possono potenzialmente provocare alterazioni del microambiente cellulare e condurre progressivamente a danni strutturali dei Tessuti, fino alla loro degenerazione.



Andamento dell'espressione di specifici raggruppamenti di geni (classi di ontogeni) nel periodo successivo all'insorgenza del danno tissutale.

– Modificata da Saint Laurent III et Al. – *Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14*. *Front Mol Biosci.* 2017; 4:57.

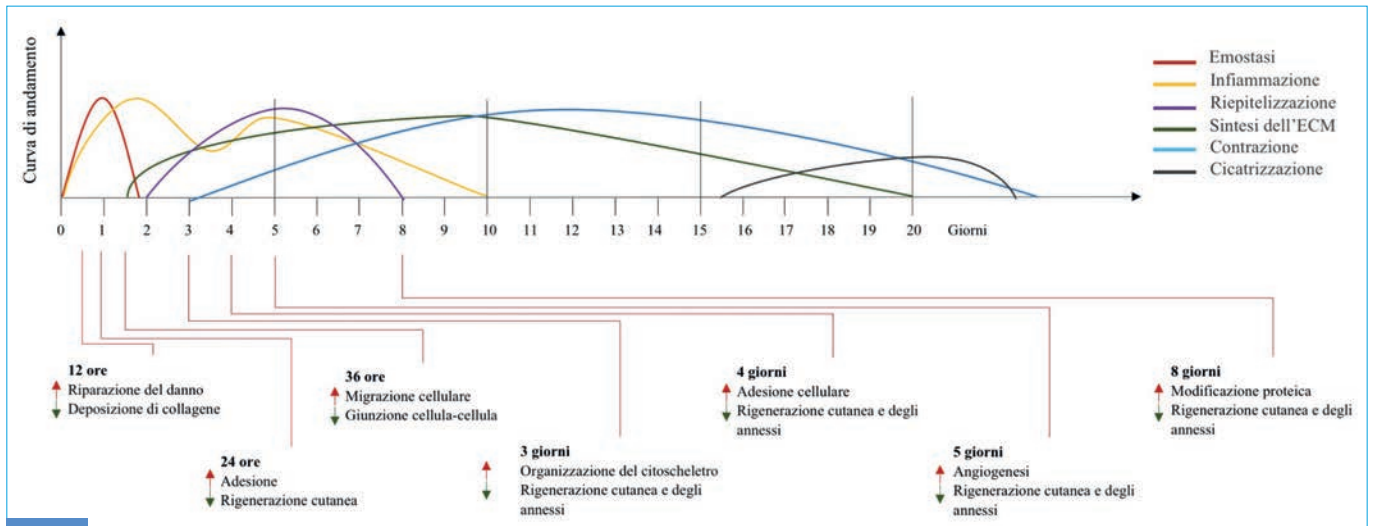


FIG. 2

Andamento temporale dell'espressione dei principali gruppi di geni coinvolti nei processi fisiologici di guarigione delle ferite.

– Modificata da Saint Laurent III et Al. – *Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14*. *Front Mol Biosci.* 2017; 4:57.

La concezione di infiammazione come processo passivo, che si conclude con la scomparsa dei segni e dei sintomi, è stata abbandonata nel corso degli anni: attualmente l'infiammazione è considerata un **processo attivo**.

ANALISI DELL'ATTIVITÀ DI ARNICA COMP.-HEEL/TRAUMEEL (TR14) ATTRAVERSO LA GENOMICA

È stato recentemente investigato come il farmaco *multicomponent/multitarget Arnica comp.-Heel/Traumeel (Tr14)* agisca in virtù di un meccanismo d'azione diverso rispetto alla maggioranza dei farmaci antinfiammatori, attraverso un effetto di modulazione della cascata infiammatoria ed in particolare dei mediatori pro-risolutivi che favoriscono una gestione più fisiologica del processo.

– Saint Laurent III & Coll. hanno pubblicato nel 2017 un lavoro di ricerca di base (analisi dell'espressione genica) (Saint Laurent III et Al., 2017), evidenziando la capacità di Tr14 di agire positivamente sui processi di riparazione cutanea grazie ad un modello sperimentale murino di guarigione delle ferite (*wound healing*).

– I ricercatori hanno evidenziato come, attraverso l'analisi dell'espressione ge-

nica effettuata in ogni fase del processo di danno e successiva riparazione tissutale, Tr14 eserciti una profonda e progressiva azione di **modulazione dei geni coinvolti** e – conseguentemente – dell'espressione dell'mRNA (*messenger Ribonucleic Acid*) e delle proteine da essi codificate.

Le variazioni di espressione genica indicano come Tr14 agisca sulla componente infiammatoria del processo di riparazione tissutale.

La scelta di questo modello murino di danno e riparazione cutanea è stata dettata dal fatto che esso rappresenta un modello completo di processo infiammatorio; la bontà della scelta è motivata dall'evidenza che **più di 100 geni** vengono modulati da Tr14 in ogni fase del processo (ad esempio: motilità cellulare, differenziazione delle cellule staminali, controllo dei fenomeni apoptotici) al fine di controllare il processo infiammatorio acuto e di sostenere la fase di pro-risoluzione (*pro-resolution phase*).

– Come già rilevato in altri contesti, anche nell'interpretazione dei dati di questo lavoro, è fondamentale focalizzare l'attenzione sulla cronobiologia degli eventi che controllano la risposta infiammatoria a livello genico.

Come conseguenza del danno tissutale, vengono attivati numerosi gruppi di ge-

ni (classi di ontogeni), ed in particolare quelli che controllano:

- la risposta immunitaria
- la risposta di difesa (ad esempio, attraverso la sintesi di peptidi antibatterici, ecc.)
- la risposta al danno meccanico (riparazione)
- la risposta infiammatoria.

La massima attivazione per tutti i gruppi di geni avviene dopo circa **12 h** dall'insorgenza del danno tissutale ed evidenzia un andamento uniforme di tutti i gruppi di geni (FIG. 1A).

È possibile raggruppare i geni in classi ontogeniche diverse coinvolte nei fenomeni di:

- produzione di citochine
- localizzazione delle cellule
- attivazione dei leucociti
- adesione cellulare
- regolazione dell'espressione di *Tumor Necrosis Factor* (TNF).

Si rilevi come la distribuzione temporale dell'espressione dei gruppi di geni presenti un andamento temporale non più uniforme ma con importanti variazioni; a **12 h** si produce il picco per i geni responsabili dell'attivazione dei leucociti, della produzione di citochine e della regolazione dell'espressione di TNF.

Il gruppo di geni responsabile del ri-

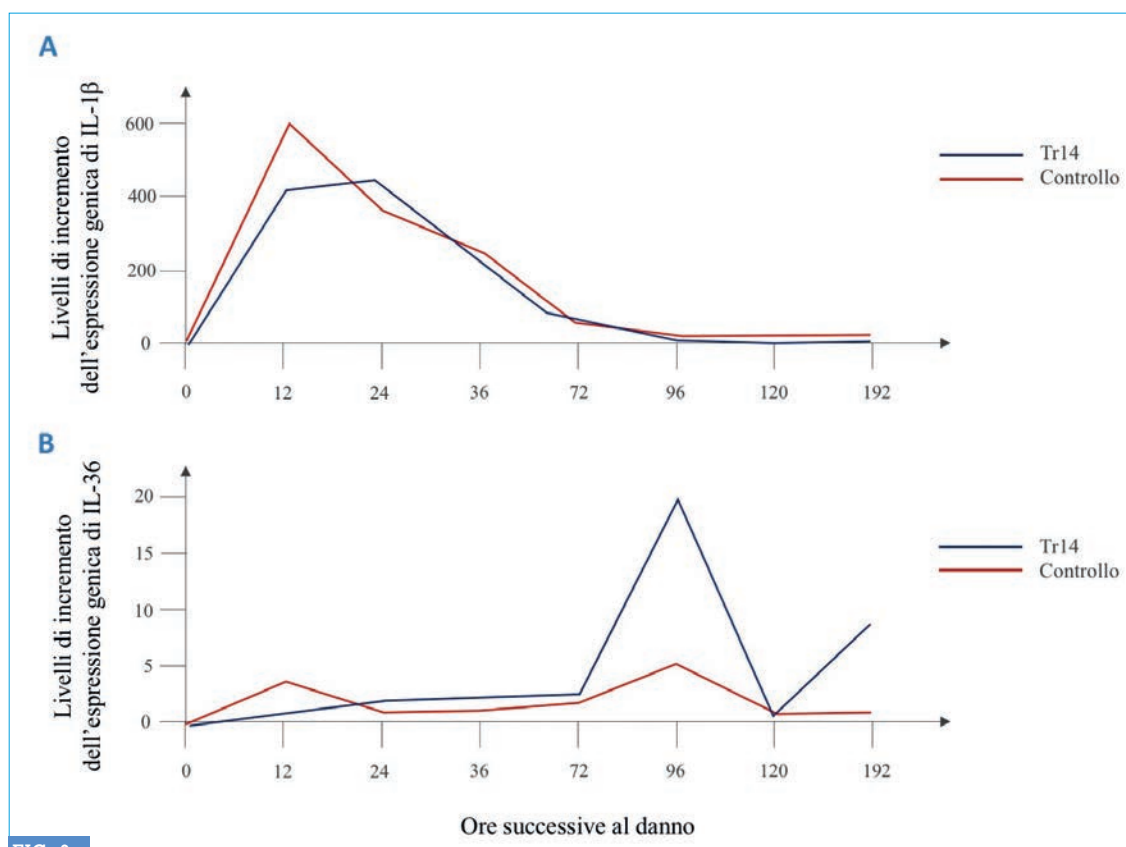


FIG. 3

Andamento temporale dell'espressione di IL-1 β (A) e IL-36 (B) nel periodo successivo all'insorgenza del danno tissutale in presenza o meno del trattamento con Tr14.

– Modificata da Saint Laurent III et Al. – *Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14*. *Front Mol Biosci*. 2017; 4:57.

chiamo (localizzazione) delle cellule nel sito del danno raggiunge il picco di attivazione dopo **24 h**; dopo **72 h** si registra il primo picco del gruppo di geni che controlla l'adesione cellulare, seguito da un ulteriore picco a **192 h** dall'insorgenza del danno (FIG. 1B).

– L'espressione di questi gruppi di geni responsabili del controllo dei processi fisiologici specifici di risposta al danno è un evento di tipo **crono-sequenziale** con parziali sovrapposizioni nel caso in cui i processi stessi coesistano (FIG. 2).

- La somministrazione di Tr14 modula alcuni gruppi di geni; tra questi sono importanti quelli che controllano l'organizzazione tissutale.

– Tra le categorie ontologiche di geni *up*-regolati da Tr14 spiccano **1)** la contrazione muscolare, **2)** la risposta al danno e **3)** la modulazione citochinica.

In particolare, è interessante rilevare la capacità di Tr14 di **ridurre** l'espressione di **Interleuchina 1 beta** (IL-1 β) nelle prime 12-24 h dall'insorgenza del danno tissutale; questo dato è coerente con le note capacità di modulazione della risposta infiammatoria (comprensiva della componente algica) di Tr14.

– Muovendosi lungo la sequenza temporale dell'espressione genica si incontra, tra le 96 h e 120 h dall'inizio della risposta al danno, un gruppo di altri geni variamente regolati da Tr14 e tutti coinvolti nel processo di differenziazione delle cellule epiteliali, fenomeno cruciale nel meccanismo riparativo, dalla cui modulazione risulta un aumento delle capacità riparativa (altro punto chiave nel meccanismo d'azione di Tr14 riscontrabile nella pratica clinica).

In accordo con la pratica clinica e con le evidenze sperimentali, Tr14 modula il fenomeno infiammatorio senza sop-

primerlo; la *down*-regolazione di IL-1 β (FIG. 3A) può essere interpretata come meccanismo di compensazione all'aumento di espressione di Prostaglandina E2 (PGE2) indotto da Tr14, spesso erroneamente considerato come un evento legato esclusivamente al processo pro-infiammatorio (PGE2 non è solo mediatore dell'infiammazione, vedi oltre).

Anche l'azione di Tr14 sull'espressione di **Interleuchina 36** (IL-36) necessita di essere discussa.

Il picco molto elevato di IL-36 a 96 h dall'insorgenza del danno in presenza di trattamento con Tr14 (FIG. 3B) è particolarmente significativo: questa Interleuchina (la cui espressione elevata è generalmente associata all'insorgenza di patologie infiammatorie/autoimmuni, quali la Psoriasi) svolge un ruolo importante nei processi di riparazione dei danni cutanei, fungendo da potenziatore della proliferazione dei cheratinociti, azione che si dimostra molto importan-

te per la promozione della guarigione delle ferite.

Un alterato *signaling* cellulare controllato dal legame di IL-36 al proprio recettore (IL-36R) è connesso al rallentamento del processo di guarigione causato da un eccesso di reclutamento delle cellule immunitarie nel sito del danno (Jiang *et al.*, 2017; Saito *et al.*, 2020).

Tr14 induce un numero relativamente elevato di cambiamenti nell'espressione genica successiva al danno tissutale. Tr14 modula l'espressione dei geni coinvolti nella risposta diretta al danno nella risposta citochinica correlata con un picco positivo che si evidenzia **96-120 h** dopo l'insorgenza del danno ed il trattamento.

Notevole è il forte coinvolgimento dei geni che controllano i meccanismi di contrazione muscolare (picco a **96 h**), indispensabili per la riparazione del danno tissutale.

Altrettanto significativa è la tendenza, moderata, a **12 h** alla riduzione della risposta alle citochine, fattore essenziale per il controllo della risposta infiammatoria (FIG. 4).

È importante notare – inoltre – che in

corrispondenza della maggiore espressione a **12 h** di TNF, uno dei principali attori della polarizzazione pro-infiammatoria M1 (*classically activated macrophages*) dei macrofagi (Martinez & Gordon, 2014; Chylikova *et al.*, 2018) corrisponda un'altrettanta modulazione al ribasso dei geni coinvolti nel *sensing* delle citochine, sempre a **12 h**.

– Questa concomitanza di eventi (in linea con la cronobiologia dello *shift* M1-M2 (*alternatively activated macrophages*) dei macrofagi che vede la predominanza M1 nelle prime fasi infiammatorie, immediatamente successive al danno tissutale) (Krzyszczuk *et al.*, 2018), potrebbe rappresentare un fenomeno chiave per la comprensione dei meccanismi di modulazione (non di blocco) della risposta infiammatoria con possibile tendenza a creare un ambiente ottimale per il recupero della **piena funzionalità del Tessuto colpito**.

IL-36 – inoltre – è un potente induttore dell'attivazione non canonica dei macrofagi M2 (Moratal *et al.*, 2018) [come detto sopra, al contrario, IL-1 β attiva specificamente i macrofagi M1 (Dietrich *et al.*, 2016)]; l'attivazione cronica

di questa via di segnale è connessa all'insorgenza di malattie auto-infiammatorie quali la Psoriasi, ma la produzione di IL-36 sotto forma di singolo picco acuto può essere interpretata come un segnale di stimolazione "*una tantum*" per i macrofagi M2.

Complessivamente, la regolazione differenziale della sintesi di IL-1 β e di IL-36 indotta da Tr14 sembra descrivere un meccanismo di sostegno allo *switch* M1-M2 nell'ottica di una regolazione più generale dei meccanismi di induzione della fase di pro-risoluzione associata alla piena salvaguardia della capacità di risposta infiammatoria generale; questa sembra essere più governata in modo raffinato piuttosto che inibita drasticamente (come accade ad opera della grande maggioranza dei farmaci antinfiammatori).

Dal lavoro prodotto da Saint Laurent III & Coll. si evince come, a livello genico, Tr14 sia in grado di influenzare in senso positivo l'espressione delle classi di geni coinvolte nei processi di riparazione del danno tissu-

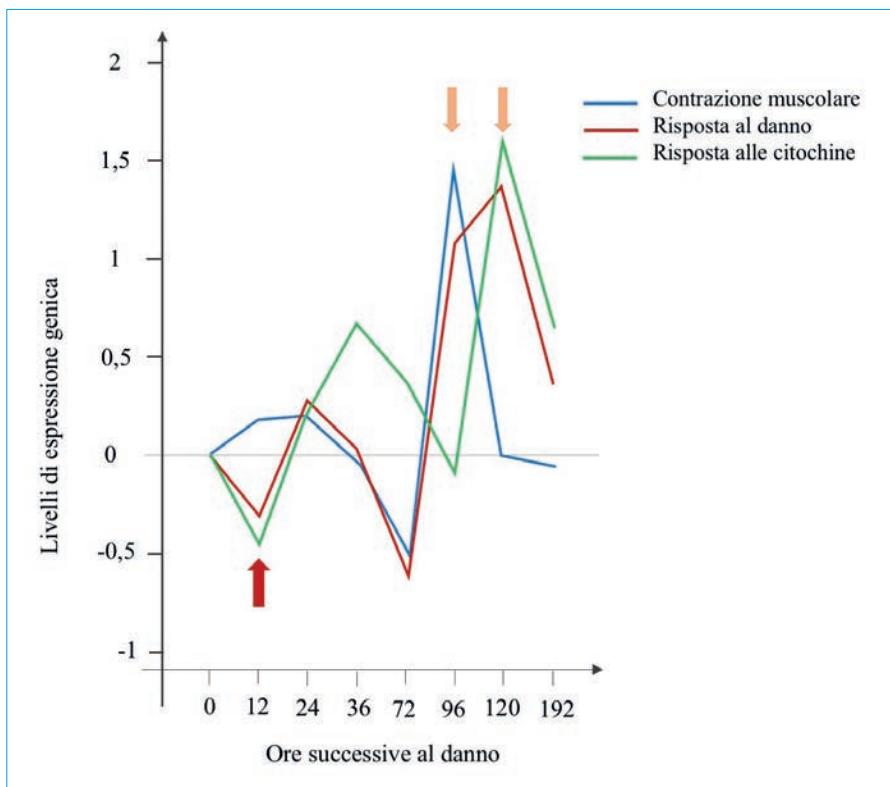


FIG. 4

Oscillazione rispetto al basale dei livelli di espressione delle classi ontologiche di geni correlati a contrazione muscolare, risposta al danno e risposta alle citochine durante l'andamento temporale in presenza del danno e del trattamento con Tr14.

– Modificata da Saint Laurent III *et al.* – *Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14*. *Front Mol Biosci.* 2017; 4:57.

tale, creando le condizioni più favorevoli per un'efficiente risoluzione fisiologica del fenomeno infiammatorio e per un altrettanto efficiente innesco dei meccanismi di recupero funzionale del danno tissutale.

In particolare, la modulazione in senso negativo e positivo rispettivamente dell'espressione di IL-1 β e di IL-36 disegna un quadro favorevole alla risoluzione del processo infiammatorio.

Circa la ricaduta pratica, gli Autori dello studio precisano che, dal punto di vista delle tempistiche e delle modalità del processo di guarigione delle ferite, non si evidenziano sostanziali differenze tra animali dei gruppi controllo e trattati.

– Questo dato potrebbe apparire limitante; in realtà esso non è tanto relazionato al trattamento quanto – piuttosto – al modello utilizzato.

Tuttavia, rileviamo che:

- il modello murino di guarigione delle ferite cutanee è standardizzato, molto riproducibile e particolarmente adatto al tipo di studio compiuto;
- il topo possiede meccanismi di riparazione del danno molto efficienti che possono mascherare gli effetti macroscopici di un trattamento, in particolar modo se quest'ultimo è disegnato per realizzare una regolazione fine dell'intero processo infiammatorio e non una sua drastica soppressione;
- il grande valore dello studio risiede nell'insieme dei dati che evidenziano inequivocabilmente la capacità di Tr14 di **influenzare profondamente la risposta infiammatoria**;
- i risultati ottenuti chiariscono come Tr14 moduli in maniera decisiva l'intero processo infiammatorio fin dalle sue fasi iniziali mantenendo la responsabilità necessaria all'innesco del processo stesso e, durante lo sviluppo della risposta, gestendo in modo equilibrato la dualità tra infiammazione e processi di riparazione;
- dallo studio emerge – inoltre – una forte correlazione tra cronobiologia

del fenomeno infiammatorio e azione di Tr14. Ciò potrebbe indurre a pensare che, nella prassi, sia richiesto un uso temporalmente accuratissimo del medicinale, con tutte le limitazioni e difficoltà operative che ne potrebbero derivare.

Va tenuta in forte considerazione la natura preclinica dello studio e la particolarità del modello murino scelto.

Le tempistiche vanno lette come indicative e atte a descrivere un *trend* temporale, **non** a fornire uno schema cronobiologico d'azione.

Questo studio è servito come piattaforma per un'ulteriore *step* della ricerca di base nell'analisi del comportamento di Tr14 in presenza di danno cutaneo, sempre nel topo (Saint Laurent III et Al., 2018).

– In questo lavoro, Tr14 è stato confrontato con Diclofenac al fine di valutare i cambiamenti trascrittomici dopo la somministrazione dei due medicinali, con particolare enfasi sui *pathway* di segnale che controllano il rilascio dei fattori che controllano la fase di risoluzione dell'infiammazione (*Specialized pro-resolving mediators - SPM*) tra i quali le Resolvine e le Protectine (vedi oltre).

Tr14 e Diclofenac evidenziano una propria peculiare modalità di attivazione della risposta all'infiammazione (FIG. 5). Tr14 evidenzia un picco di attività sulla modulazione genica dopo **72-96 h** dalla somministrazione rispetto a Diclofenac che si dimostra più attivo nelle prime ore (**12-36 h**) dopo la somministrazione.

Complessivamente Tr14 mostra, da 72 h a 192 h dalla somministrazione, la tendenza ad agire a livello genico sui regolatori del *turnover* della matrice extracellulare, dell'infiammazione e dell'immunità innata.

In dettaglio, nelle prime **12-36 h** gli animali trattati con Tr14 e, in misura minore, quelli trattati con Diclofenac, hanno evidenziato una marcata induzione di 3 mRNA dell'enzima Lipossigenasi coin-

volti nella sintesi dei SPM.

Coerentemente con i livelli elevati di enzimi che regolano la sintesi dei SPM e dei relativi recettori, si evidenzia una diminuzione dei livelli di mRNA della subunità p65 di NF-kB (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) a **72-96 h**.

– Come noto, NF-kB è il fattore di trascrizione critico nell'infiammazione.

Sia negli animali controllo sia in quelli trattati con Tr14 si evidenzia, sempre nelle prime **12-36 h**, un marcato incremento di Ciclossigenasi 2 (COX2) (il trattamento con Diclofenac, bloccando il rilascio di COX2, ostacola la sintesi di PGE2).

Tr14 consente la normale autoinduzione di COX2 controllata da PGE2.

Tr14 e Diclofenac hanno avuto effetti molto diversi sulla via di sintesi dei SPM nel modello di guarigione delle ferite.

- Tr14 ha stimolato i livelli di mRNA di diversi regolatori chiave della sintesi dei SPM ed ha avuto un effetto marcato sui livelli di mRNA dei recettori SPM.
- Tr14, ma non Diclofenac, ha ridotto i livelli di mRNA per la subunità p65 di NF-kB, il che spiega alcune sue proprietà antinfiammatorie ed inducenti la risoluzione.

La peculiarità dell'azione di Tr14 consiste nella dimostrata capacità di promuovere la fase di risoluzione dell'infiammazione, mantenendo il fenomeno entro i limiti della fisiologia e riducendo – così – le opportunità di cronicizzazione dell'infiammazione stessa.

All'inizio del processo infiammatorio acuto, i mediatori lipidici come le Prostaglandine ed i Leucotrieni svolgono un ruolo di primo piano nell'orchestrare i cambiamenti emodinamici utili ad attrarre, nella sede della lesione, i granulociti neutrofili, vari altri elementi e a produrre molteplici composti, dando luogo al classico quadro infiammatorio (Serhan et Al., 2008; Serhan & Levy, 2018).

Subito dopo – tuttavia – si innesca, per un meccanismo ancora poco conosciuto, ma che fa ipotizzare l'esistenza di un

“orologio biologico personale” (con alcune caratteristiche specifiche di ogni individuo), il viraggio nella produzione da Prostaglandine e di Leucotrieni a Lipossine.

– Queste iniziano la cessazione del richiamo dei neutrofili, l’apoptosi e la sintesi, a partire dagli Acidi grassi Omega-3 (Vigna & De Giorgi, 2014), di altri mediatori lipidici antinfiammatori (Resolvine, Protectine e Maresine) (Basil & Levy, 2016) che concorrono a ridurre l’infiltrazione di neutrofili, potenziare l’apoptosi, innescare la fagocitosi dei neutrofili apoptotici da parte dei macrofagi e determinare la *clearance* dei neutrofili e il rilascio di citochine antinfiammatorie e riparative quali il *Transforming Growth Factor beta-1* (TGF- β 1). Il “programma” antinfiammatorio si conclude con la migrazione, attraverso i vasi linfatici, dei macrofagi dalla sede in via di guarigione (Dalli & Serhan, 2017).

► Il bivio tra risoluzione del processo infiammatorio e cronicizzazione dello stesso è lo snodo fondamentale della terapia antinfiammatoria: la strada imboccata ne decreta il successo o il fallimento.

– È evidente che qualsiasi trattamento antinfiammatorio dovrebbe avere come traguardo il raggiungimento della **fase di risoluzione** (con il fine ultimo del recupero morfo-funzionale del Tessuto danneggiato).

Molto è stato chiarito circa le basi molecolari che attivano i mediatori chimici dell’infiammazione e della risoluzione del processo infiammatorio, da sempre considerato un processo passivo che si conclude quando vengono a mancare gli stimoli pro-infiammatori e i mediatori lipidici, quali i Leucotrieni e le Prostaglandine. Per tale motivo, la gran parte dei farmaci antinfiammatori è stata realizzata contro i mediatori lipidici responsabili del processo infiammatorio.

Solo recentemente è stata evidenziata l’esistenza di meccanismi attivi che modulano l’evento infiammatorio con la sintesi ed il rilascio di mediatori antinfiammatori (Sugimoto *et Al.*, 2016).

• Paradossalmente, moltissimi farmaci antinfiammatori sono ancora configurati come soppressori dell’infiammazione e, nel caso in cui abbiano una qualche azione attiva sull’innesco del processo di risoluzione, essa è comunque secondaria al processo principale di soppressione della risposta infiammatoria (es. il meccanismo d’azione dell’Acido acetil-salicilico).

LA FASE DI RISOLUZIONE DELL’INFIAMMAZIONE

Nonostante la progressione delle conoscenze, i meccanismi sull’evoluzione dell’infiammazione sono rimasti alquanto vaghi fino a quando è emerso chiaramente che, subito dopo l’inizio del processo infiammatorio, si innesca anche un programma di risoluzione del processo stesso.

– Con l’identificazione delle Lipossine, molecole prodotte a partire dagli *Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA), delle Resolvine, Protectine e Maresine, prodotte a partire dagli *Omega-3 PUFA* (Caramia, 2010; 2012; Ji *et Al.*, 2011) attualmente si iniziano ad esplorare in modo concreto sia i meccanismi biologici alla base della risoluzione attiva del processo infiammatorio sia i possibili risvolti positivi che il controllo di questo fenomeno può avere nella te-

rapia delle malattie infiammatorie.

– Questo fermento nel campo della ricerca scientifica conferma che la risoluzione del processo infiammatorio è un **processo attivo fondamentale**, anche se non sono stati ancora del tutto chiariti i meccanismi che lo determinano.

Dalla ricerca emerge che lo squilibrio metabolico degli Acidi grassi essenziali a favore delle molecole proinfiammatorie o la carenza di mediatori antinfiammatori sarebbero responsabili della cronicizzazione dello stato infiammatorio.

LIPOSSINE

A seguito dell’innesco della risposta infiammatoria e subito dopo la produzione di mediatori lipidici e citochine proinfiammatorie, (o, secondo alcuni A.A., in concomitanza con questi), inizia, a partire dall’Acido arachidonico (AA), la sintesi delle Lipossine (**LX**) A4 e B4 (LXA4 e LXB4) attraverso vie di segnale controllate da reazioni enzimatiche a livello di numerosi tipi cellulari; infatti, le LX possono derivare sia da leucociti attivati, sia da cellule tissutali a fronte della presenza di patologie immuno-infiammatorie (Chandrasekharan & Sharma-Walia, 2015).

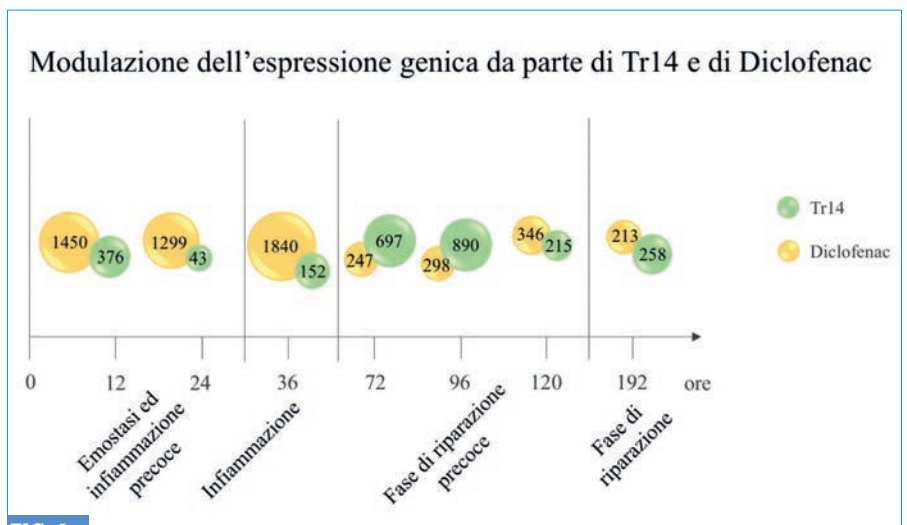


FIG. 5

Rappresentazione sinottica dell’andamento quali-quantitativo dell’espressione genica indotta da Tr14 e da Diclofenac. Le aree di sovrapposizione rappresentano i geni attivati contemporaneamente da entrambi gli agenti (dal 10% al 50% dei geni espressi da Tr14).

– Le LX esercitano una potente azione antinfiammatoria e immunomodulante che si sviluppa a vari livelli:

- intervengono su eosinofili, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T-helper 1 e 2 (Th1 e Th2) riducendo l'afflusso di nuovi neutrofili negli essudati; bloccano la migrazione delle cellule T;
- inibiscono il Fattore di crescita endoteliale vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF), la secrezione di IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ , l'adesione alle cellule endoteliali nella sede dell'infiammazione e la permeabilità vascolare;
- favoriscono l'infiltrazione non flogistica dei monociti, utili per la risoluzione delle lesioni, e stimolano i macrofagi.

I macrofagi, oltre ad inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie e a produrre citochine antinfiammatorie (TGF- β), inglobano ed eliminano i neutrofili in apoptosi (efferocitosi) drenandoli, attraverso i vasi linfatici, verso i linfonodi satellite, *sterilizzando* – così – la sede d'infiammazione (Ji *et Al.*, 2011; Chandrasekharan & Sharma-Walia, 2015).

Partecipano – così – alla risoluzione del processo infiammatorio, prevenendo e/o favorendo la normalizzazione delle patologie croniche immunitarie.

RESOLVINE

A seguito dell'innesco della risposta infiammatoria e subito dopo la produzione di mediatori lipidici e citochine pro-infiammatorie, (o, secondo alcuni A.A., in concomitanza con questi), inizia, con meccanismi programmati anche geneticamente, dapprima la produzione delle LX e, subito dopo, a partire dall'Acido eicosapentaenoico (EPA), la formazione di mediatori denominati Resolvine serie E (**RvE**) e, a partire dall'Acido docosae-saenoico (DHA) le Resolvine serie D (**RvD**) ad azione antinfiammatoria.

– Le Resolvine della serie D (RvDs) sono potenti regolatrici dell'afflusso di cellule

polimorfonucleate (**PMN**) nella sede di infiammazione; la riduzione della infiltrazione neutrofila viene aumentata dalla presenza contemporanea delle RvE1 e delle RvD1 (Caramia, 2010; 2012).

La Resolvina D2 (RvD2) in particolare:

- riduce l'afflusso di neutrofili nella sede di infiammazione (Dalli *and* Serhan, 2017);
- riduce l'aderenza dei leucociti nei capillari venosi e le interazioni leucociti-endotelio con la produzione di Ossido nitrico (Spite *et Al.*, 2009);
- implementa la fagocitosi da parte dei macrofagi e dei PMN, favorendo la risoluzione del processo infiammatorio (Chiang *et Al.*, 2015);
- è, soprattutto, dotata di un potente effetto antinfiammatorio a livello dell'endotelio vascolare (Zuo *et Al.*, 2018).

Sembra – infine – che anche la RvD2 svolga un'azione analgesica in virtù della sua azione antinfiammatoria e che non presenti effetti collaterali, come i farmaci antinfiammatori tradizionali, per cui sono in corso dei test in varie situazioni patologiche.

PROTECTINE

Anche in questo caso, contemporanea o subito dopo la produzione delle LX, nel processo di risoluzione dell'infiammazione, intervengono prima le Resolvine della serie E, soprattutto le RvE1, seguite dalle Resolvine della serie D, in particolare le RvD1 ed infine inizia la produzione delle Protectine (**PD**) e delle Neuroprotectine (**NPD** - denominazione che le PD assumono quando vengono prodotte dalle cellule nervose) (Caramia, 2010; 2012).

Le PD/NPD svolgono un'azione immunoregolatoria e protettiva su vari parenchimi, in particolare sul Polmone.

Le PD, primi metaboliti della classe dei Docosatrieni, prodotte dai neutrofili nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta, e le NPD dai neuroni:

- riducono l'afflusso e il numero dei PMN negli essudati contrastandone l'attivazione (Serhan *and* Levy, 2018);

- bloccano la migrazione delle cellule T (Ariel *et Al.*, 2005);
- inibiscono la secrezione di TNF- α e di IFN- γ (Frigerio *et Al.*, 2018);
- promuovono l'apoptosi e la risoluzione del processo infiammatorio (Caramia, 2010; 2012).

MARESINE

Le Maresine (*Maresin*: acronimo di *MACROPHAGES RESolving INflammation*) sono tra gli ultimi mediatori identificati della fase di risoluzione (Caramia, 2010; 2012; Tang *et Al.*, 2018).

Le Maresine sono derivate dal DHA da parte dei macrofagi attraverso un processo che prevede l'intervento sequenziale delle 12-LOX e 5-LOX (10- e 5-Lipossigenasi) al fine di derivare dal DHA il 14 S-HDHA (*14(S)-Hydroxy Docosahexaenoic Acid*) trasformato enzimaticamente in MaR1 (*Maresin 1*).

– Le Maresine promuovono azione simile alle Resolvine, riducono l'infiltrazione dei PMN, stimolano la fagocitosi aumentando la capacità dei macrofagi di rimuovere, dalla sede dell'infiammazione, le cellule apoptotiche, le cellule necrotiche e gli eventuali residui dei patogeni distrutti.

La modulazione dell'infiltrazione dei PMN riduce i tempi di innesco dei processi di risoluzione proteggendo allo stesso tempo i Tessuti da ulteriori danni e dallo stress ossidativo che accompagna l'infiammazione e l'infezione.

La scoperta di nuovi metaboliti bioattivi come le Maresine evidenzia ulteriormente il ruolo importante degli Acidi grassi della serie Omega-3 nella modulazione della risposta fisiopatologica nel decorso di numerose situazioni patologiche.

Dalla scoperta delle LX, e quindi dei primi composti endogeni deputati alla risoluzione fisiologica del processo infiammatorio, molti studiosi hanno ipotizzato il loro possibile impiego come farmaci in moltissimi processi infiammatori acuti, spesso in sostituzione ai cortisonici e ai FANS.

– Inoltre, tenendo presente le molte malattie infiammatorie croniche (Diabete Mellito di Tipo 2, Iperensione arteriosa, Malattia aterosclerotica cardiovascolare, Malattie infiammatorie croniche intestinali, Colite ulcerosa, Fegato Grasso non-Alcolico, Lupus sistemico, ecc.) molti ricercatori hanno pensato di dirigere la ricerca in ambito farmacologico non solo verso l'antagonismo dei mediatori pro-infiammatori, ma anche verso la realizzazione di composti antinfiammatori analoghi a quelli normalmente prodotti dall'organismo e sfruttare – così – questa nuova possibile via terapeutica (Caramia, 2010; 2012).

– Per tale motivo, onde aumentare l'emivita della LXA4 e della ATL e la resistenza all'ossidazione, dopo il primo composto, il 15-epi-16- (para-fluoro) phenoxy-LXA4, sono stati messi a punto e sperimentati nel corso degli anni diversi analoghi, tra i quali il 3-oxa LXA4, fino al più recente, l'analogo aromatico, la benzo-LXA4, che ha un importante profilo terapeutico (O'Meara *et al.*, 2008). È stato così confermato che gli analoghi stabili delle LX e dell'ATL (Guilford *et al.*, 2004; Guilford & Parkinson, 2005) sviluppano una potente attività antinfiammatoria e anti-fibrotica in varie condizioni patologiche nell'ani-

male da esperimento, per cui vi sono concrete prospettive per iniziare il loro uso sperimentale anche nell'uomo.

Per quanto riguarda le Resolvine e le Protectine, si è cercato dapprima di migliorare le varie condizioni clinico-patologiche facilitando la biosintesi ed il contenuto endogeno di Omega-3 con elevati apporti di EPA e di DHA: si sono – così – ottenuti discreti risultati *in vitro*, nell'animale da esperimento e negli organi umani compreso il Fegato e il Cervello, favorendo la sopravvivenza cellulare e l'espressione di geni protettivi. Questo sarebbe dovuto al ristabilito ed adeguato contenuto di Omega-3, in precedenza alterato per un ridotto apporto o per particolari condizioni clinico-patologiche.

La sintesi organica delle RvE1, RvD1, PD1/NPD1, e delle loro forme attivate dall'Acido acetil-salicilico (Guilford *et al.*, 2004; Dalli *et al.*, 2013), hanno dato luogo a prodotti analoghi che hanno confermato la potente azione sia *in vitro* sia *in vivo*, alcuni dei quali, evolutisi nel tempo, hanno dimostrato una sempre maggiore stabilità chimica e metabolica, per cui sono in programma sperimentazioni anche nell'uomo.

– Da quanto fin qui riportato, vi sono solidi motivi per ritenere che, con la scoperta dei mediatori lipidici antinfiammatori, si è aperta una nuova era non solo nella comprensione dei meccanismi biochimici alla base dei processi infiammatori ma anche nella ricerca per realizzare composti attivi nuovi e più efficaci, soprattutto contro quello che è stato definito “*the silent killer*”: il processo infiammatorio cronico.

Nonostante il fermento nell'ambito della ricerca di base e clinica, nessun farmaco di sintesi o semi-sintesi francamente attivo nel promuovere la fase di pro-risoluzione dell'infiammazione è attualmente in commercio.

– In questo evidente *vacuum* terapeutico si inserisce Arnica comp.-Heel/Traumeel (Tr14), capostipite dei farmaci *low dose multicomponent/multitarget*, ad azione antinfiammatoria e pro-risolutiva.

A differenza di altri farmaci antinfiammatori, Tr14 dimostra essere attivo anche nella **fase di risoluzione dell'infiammazione**.

L'unicità di Tr14 risiede nella propria capacità di promuovere la sintesi delle mo-

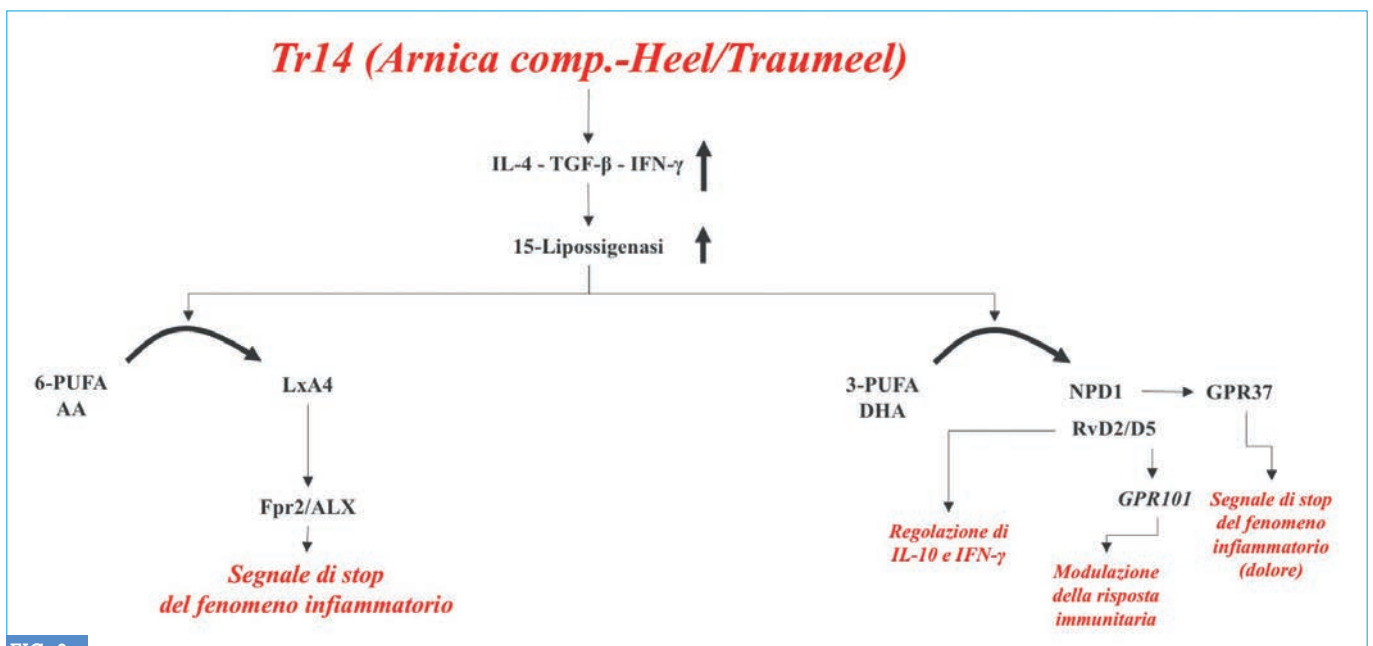
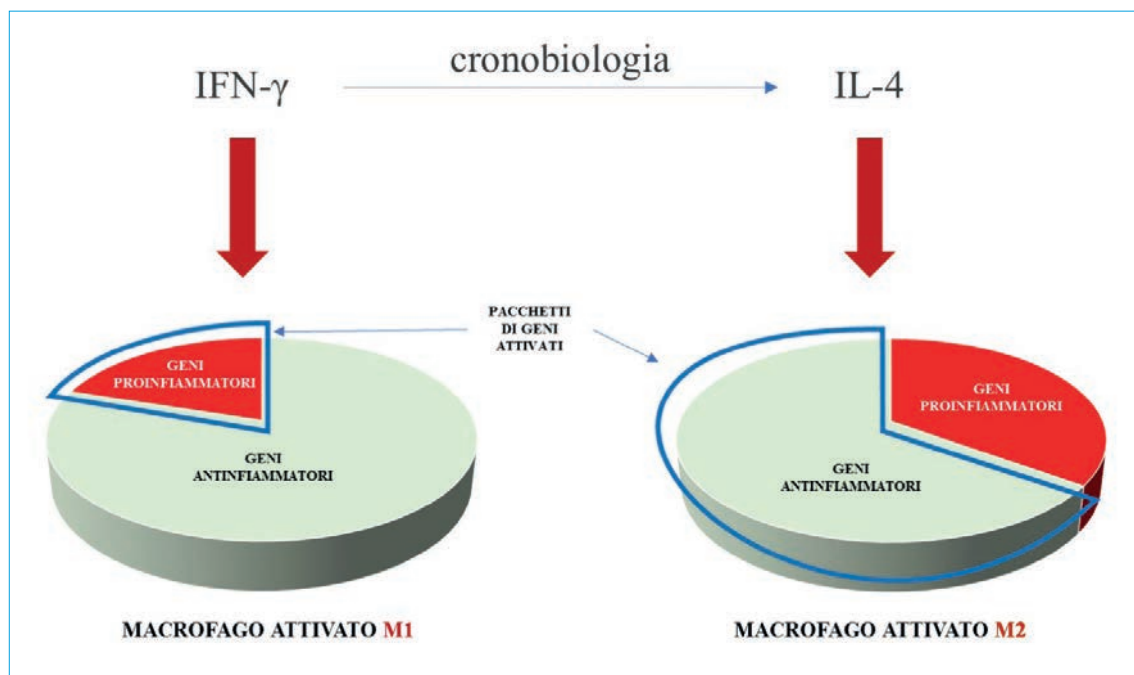


FIG. 6

Interleuchina-4, TGF-β e IFN-γ sono regolatori fisiologici dell'espressione della Lipossigenasi e suggeriscono un legame importante tra la funzione della 15-Lipossigenasi e la risposta immunitaria/infiammatoria.

FIG. 7

Rappresentazione grafica delle espressioni prevalenti dei geni attivati esprimenti mediatori pro-infiammatori e pro-risolutivi da parte dei macrofagi M1 e M2, rispettivamente.



lecole segnale pro-risolutivo senza deprimere la risposta infiammatoria iniziale, non interferendo con la cascata dell'Acido arachidonico e – conseguentemente – con la sintesi di Prostaglandine. In un modello sperimentale di Peritonite acuta (<https://patents.google.com/patent/WO2020089205A1/en>), Tr14 accelera la riduzione numerica dei neutrofili al termine della prima fase di reazione infiammatoria e – contestualmente – aumenta il numero di macrofagi, in accordo con i meccanismi di risoluzione sopra descritti.

– Tr14 è in grado, inoltre, di promuovere attivamente l'espressione delle seguenti SPM (FIG. 6):

- LXA4
- RvD2/D5
- NPD1.

A differenza di altri farmaci antinfiammatori come l'Acido acetil-salicilico (Romano *et Al.*, 2015), Tr14 non controlla l'espressione dei SPM attraverso la via dell'acetilazione della COX2 (che blocca la fisiologica via infiammatoria) ma agisce a monte di questo punto di controllo attraverso i mediatori immunitari che abbiamo già incontrato – in questo elaborato – nelle analisi di biologia molecolare dei componenti, quali IL-4, TGF- β e IFN- γ , molecole segnale

attive nel controllo della cascata enzimatica che porta alla sintesi dei SPM. L'espressione di uno degli enzimi chiave, la 15-Lipossigenasi (15-LO) è controllata positivamente appunto da IL-4, TGF- β e IFN- γ .

► Tr14 è in grado di sostenere i meccanismi di risoluzione dell'infiammazione attraverso la promozione delle vie di sintesi di alcuni dei principali mediatori specializzati della pro-risoluzione, senza interferire con il processo di infiammazione fisiologica.

– Tr14 non interferisce con le cascate di segnale delle Prostaglandine (in particolare PGE2), garantendo – così – la cronobiologia della risposta infiammatoria, la quale prevede che, in concomitanza della comparsa dell'evento *trigger*, le Prostaglandine svolgano il proprio ruolo di innesco della reazione infiammatoria per poi *shiftare* la loro azione in senso pro-risolutivo, una volta risolto l'evento acuto.

Si ricorda che PGE2 è uno dei principali attori dello *shift* M1→M2 dei macrofagi (Martinez & Gordon, 2014) e che questi ultimi sono fondamentali nella fase di risoluzione dell'infiammazione esprimendo in modo prevalente i mediatori specifici della fase di pro-risoluzione.

L'ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI – LO SHIFT M1-M2

Poiché i macrofagi sono elementi cruciali della risposta immunitaria, la loro attivazione si riflette sugli altri componenti del Sistema Immunitario e ne è a propria volta influenzata.

– Il termine “attivazione del macrofago” è stato introdotto da MacKness (MacKness, 1960) per indicare l'innesco della sua attività microbica non specifica antigene-dipendente; questo meccanismo è stato poi definito “attivazione classica” legata all'azione dei mediatori Th1-derivati (es.: IFN- γ).

In seguito, è stata identificata la cosiddetta “via alternativa” di attivazione macrofagica guidata da mediatori Th2-derivati (es.: IL-4).

Le due vie presero il nome di attivazione M1 e M2 per analogia con gli stimoli Th1 e Th2 che le guidano.

– In seguito altri mediatori si sono aggiunti come *driver* delle rispettive risposte di attivazione: attivatori M1 sono anche TNF- α , LPS (Lipo-polisaccaridi) e ATL (Acido lipoteicoico), i virus ed il *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF); mentre le Immunoglobuline G (IgG), la IL-10, i Glucocorticoidi ed il *Macrophage-Co-*

lony-Stimulating Factor (M-CSF) spingono la via alternativa M2 (Dalli & Serhan, 2012; 2016).

È importante segnalare che le due vie sono entrambe attivatorie e non una soppressiva dell'altra; inoltre, nei processi infiammatori la loro attivazione è di tipo sequenziale, prima M1 e poi M2.

Lo *shift* M1-M2 è fondamentale: è il corretto passaggio dal fenotipo pro-infiammatorio M1 a quello antinfiammatorio M2, il quale accelera i processi di risoluzione del fenomeno infiammatorio (FIG. 7).

Tra tutte le molecole segnale coinvolte nella risposta infiammatoria, e conseguentemente anche nell'attivazione dei macrofagi, la PGE₂, come detto sopra, svolge un ruolo fondamentale, in ragione della sua azione gianica (a 2 facce), strettamente legata alla cronobiologia dell'infiammazione.

PGE₂ non svolge solo la funzione di mediazione dell'attivazione della rispo-

sta immunitaria, ma anche quella di auto-regolazione della risposta stessa, grazie alla sua attività autocrina e paracrina rispettivamente sulla cellula immunitaria che produce la PGE₂ stessa e sulle cellule vicine.

Il meccanismo di *feedback* negativo di auto-regolazione (Cheon *et Al.*, 2006; MacKenzie *et Al.*, 2013; Tang *et Al.*, 2017; Samiea *et Al.*, 2020) prevede che la PGE₂ agisca attraverso i recettori specifici *Prostaglandin EP2 receptor* (EP₂) e *Prostaglandin EP4 receptor* (EP₄) innescando una cascata di *signaling* intracellulare che termina con l'aumentata espressione di **IL-10** la quale esercita la sua funzione primaria di *down*-regolazione della risposta pro-infiammatoria inibendo l'attività della COX2, chiudendo così il *loop* nel *network* di auto-regolazione. IL-10, inoltre, è responsabile del mantenimento dell'espressione di EP₄ favorendo il corretto funzionamento dei *loop* di segnale di regolazione centrato su PGE₂ (FIG. 8).

CONCLUSIONI

L'utilizzo di un classico antinfiammatorio disegnato per bloccare la cascata di segnale lungo l'asse COX-PGE₂ ottiene unicamente il risultato di inibire drasticamente la risposta infiammatoria fisiologica **senza** indurre la fase di riparazione, correndo – altresì – il rischio di portare alla cronicizzazione l'infiammazione stessa (fattore di rischio per numerose malattie a base infiammatoria) a causa della perturbazione del *network* di auto-regolazione della risposta infiammatoria.

- Se questo effetto è accettabile per il trattamento dell'evento infiammatorio acuto di elevata intensità, per il quale nella pratica clinica si ricorre massivamente ai FANS ed ai derivati corticosteroidi, lo è **molto meno** per la gestione del fenomeno infiammatorio cronico di bassa intensità (LGCI).

I meccanismi d'azione di Arnica comp-

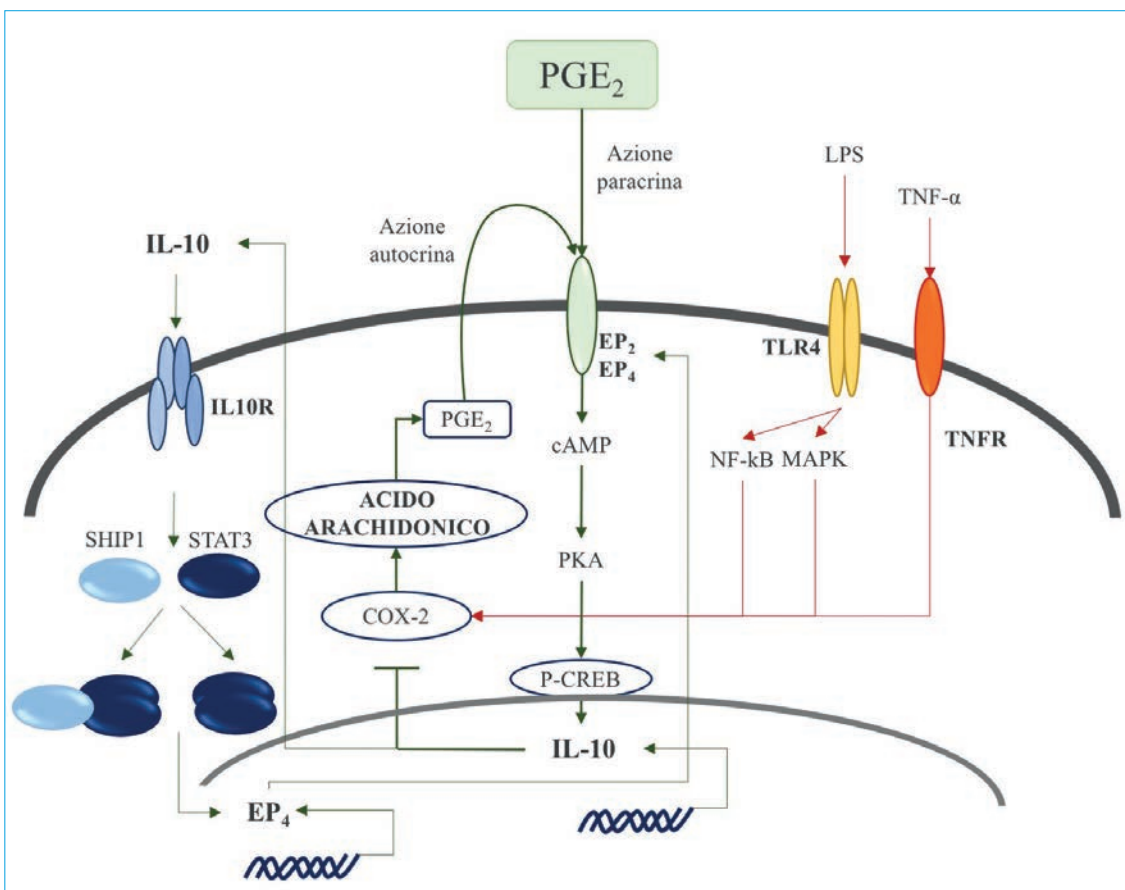


FIG. 8

Rappresentazione grafica dei pathway di auto-regolazione della risposta infiammatoria controllati da PGE₂.

Heel/Traumeel, illustrati dai recenti studi sull'espressione genica approfonditi in questo elaborato, si affiancano all'analisi dell'attività biologica dei componenti del farmaco (Milani, 2018) e caratterizzano ancor meglio la natura *multi-component/multitarget* del farmaco stesso.

- Unitamente alle già note caratteristiche di sicurezza, di possibilità di utilizzo in acuto, in terapie *long-term* e di associazione (*overlapping* terapeutico) con farmaci convenzionali, lo studio dell'attività di Arnica comp.-Heel/Traumeel dal punto di vista della genomica rafforza il sogno di un farmaco efficace ed in grado di promuovere la fase di risoluzione dell'infiammazione **senza comprometterne** il ruolo fisiologico di meccanismo volto alla limitazione del danno e all'eliminazione del *trigger*, caratteristiche che, ad oggi, lo rendono un *unicum* nel ventaglio degli strumenti farmacologici a disposizione del medico.

L'ARTICOLO IN 3 DOMANDE

1) Perché è stato studiato il modello della guarigione delle ferite?

– È stato scelto il modello della guarigione delle ferite perché è un modello completo di processo infiammatorio; lo scopo della ricerca preclinica sul modello animale è dimostrare come Tr14 operi su tutte le fasi del processo, motilità cellulare, differenziazione delle cellule staminali e anti-apoptosi, al fine, soprattutto, di enfatizzare la sua unicità come farmaco di risoluzione dell'infiammazione, farmaco della fase di risoluzione.

2) Perché è stato disegnato uno studio comparativo Tr14 vs Diclofenac?

– È particolarmente interessante che lo studio sia stato disegnato vs Diclofenac. Diclofenac ha azione antinfiammatoria per inibizione delle COX/LOX ma, come noto, inibisce anche il processo di risoluzione dell'infiammazione e di riparazione.

Tra i tantissimi dati (*big data*) emersi dallo studio, un *marker* particolarmente interessante, indagato dallo studio, è quello della PGE2; PGE2 ha un'attività gianica: nelle prime fasi dell'infiammazione essa ha attività pro-infiammatoria (per esempio attiva i macrofagi M1, pro-infiammatori) ma fin da subito inizia anche a far shiftare gli M1 verso gli M2 (implicati nella fase di risoluzione dell'infiammazione), unitamente a molte altre molecole come le Risolvine, le Protectine, le Maresine e le Lipossine.

Grazie alla Genomica si deriva che, mentre Diclofenac riduce l'espressione di PGE2 mRNA, Tr14 aumenta l'espressione di PGE2 mRNA, soprattutto qualche ora dopo l'onset dell'infiammazione.

3) Tr14 è attivo sull'infiammazione acuta oltreché sulla fase di pro-risoluzione?

– Nelle prime ore dall'inizio del processo infiammatorio, Tr14 riduce l'espressione di IL-1 beta mRNA, il *marker* delle prime fasi del processo infiammatorio. La non soppressione totale di PGE2 operata da Tr14 non inficia l'attività antinfiammatoria operata dall'induzione della *down*-regolazione delle citochine pro-infiammatorie. ■

Bibliografia

- A** – Ariel A., Li P.L., Wang W., Tang W.X., Fredman G., Hong S., Gotlinger K.H., Serhan C.N. – The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem.* **2005**; 280(52):43079-86.
- B** – Basil M.C., Levy B.D. – Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* **2016**; 16(1):51-67.
- C** – Caramia G. – Omega-6 and omega-3: from discovery of prostaglandins to new anti-inflammatory lipid mediators: therapeutic perspectives. *Progress in Nutrition* **2010**; 12(2):137-159.
- Caramia G. – Essential fatty acids and lipid mediators. *Endocannabinoids. Med. Surg. Ped.* **2012**; 34: 65-72.
- Chandrasekharan J.A., Sharma-Walia N. – Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res.* **2015**; 8:181-92.

Cheon H., Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H., Song G.G., Sohn J., Won N.H., Ji J.D. – Prostaglandin E2 augments IL-10 signaling and function. *J Immunol.* **2006**; 177(2):1092-100.

Chiang N., Dalli J., Colas R.A., Serhan C.N. – Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of infections and organ protection. *J Exp Med.* **2015** Jul 27; 212(8):1203-17. doi: 10.1084/jem.20150225. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26195725; PMCID: PMC4516788.

Chylikova J., Dvorackova J., Tauber Z., Kamarad V. – M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2018**; 162(2):79-82.

Ciaccia L. – Fundamentals of Inflammation. *Yale J Biol Med.* **2011**; 84(1):64-65.

D – Dalli J., Serhan C.N. – Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood.* **2012** Oct 11; 120(15):e60-72.

Dalli J., Serhan C. – Macrophage Proresolving Mediators—the When and Where. *Microbiol Spectr.* **2016** Jun; 4(3):10.1128/microbiolspec.MCHD-0001-2014.

Dalli J., Serhan C.N. – Pro-Resolving Mediators in Regulating and Conferring Macrophage Function. *Front Immunol.* **2017**; 8:1400.

Dalli J., Winkler J.W., Colas R.A., Arnardottir H., Cheng C.Y., Chiang N., Petasis N.A., Serhan C.N. – Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. *Chem Biol.* **2013**; 20(2):188-201.

Dietrich D., Martin P., Flacher V., Sun Y., Jarrossay D., Brembilla N., Mueller C., Arnett H.A., Palmer G., Towne J., Gabay C. – Interleukin-36 potentially stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *Cytokine.* **2016**; 84:88-98.

F – Frigerio F., Pasqualini G., Craparotta I., Marchini S., van Vliet E.A., Foerch P., Vandenplas C., Leclercq K., Aronica E., Porcu L., Pistorius K., Colas R.A., Hansen T.V., Perretti M., Kaminski R.M., Dalli J., Vezzani A. – n-3 Docosapentaenoic acid-derived protectin D1 promotes resolution of neuroinflammation and arrests epileptogenesis. *Brain.* **2018**; 141(11):3130-3143.

G – Guilford W.J., Bauman J.G., Skuballa W., Bauer S., Wei G.P., Davey D., Schaefer C., Mallari C., Terkelsen J., Tseng J.L., Shen J., Subramanyam B., Schottelius A.J., Parkinson J.F. – Novel 3-oxa lipoxin A4 analogues with enhanced chemical and metabolic stability have anti-inflammatory activity in vivo. *J Med Chem.* **2004**; 47(8):2157-65.

Guilford W.J., Parkinson J.F. – Second-generation beta-oxidation resistant 3-oxa-lipoxin A4 analogs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **2005** Sep-Oct; 73(3-4):245-50. doi: 10.1016/j.plefa.2005.05.012. PMID: 15985364.

J – Ji R.R., Xu Z.Z., Strichartz G., Serhan C.N. – Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci.* **2011**; 34(11):599-609.

Jiang Z., Liu Y., Li C., Chang L., Wang W., Wang Z., Gao X., Ryffel B., Wu Y., Lai Y. – IL-36γ Induced by the TLR3-SLUG-VDR Axis Promotes Wound Healing via REG3A. *J Invest Dermatol.* **2017**; 137(12):2620-2629.

K – Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. – The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions

to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol.* **2018**; 9:419.

- M**–MacKanness G.B. – The phagocytosis and inactivation of Staphylococci by macrophages of normal rabbits. *J. Exp. Med.*, **1960**, 112, 35.
- MacKenzie K.F., Clark K., Naqvi S., McGuire V.A., Nöhren G., Kristariyanto Y., van den Bosch M., Mudaliar M., McCarthy P.C., Pattison M.J., Pedrioli P.G., Barton G.J., Toth R., Prescott A., Arthur J.S. – PGE(2) induces macrophage IL-10 production and a regulatory-like phenotype via a protein kinase A-SIK-CRTC3 pathway. *J Immunol.* **2013**; 190(2):565-77.
- Martinez F.O., Gordon S. – The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* **2014**; 6:13.
- Milani L. – Arnica comp.-Heel. *Dalle Materie Mediche Omeopatiche alla Biologia molecolare e alla Genomica. La Med. Biol.* **2018**/4; 39-54.
- Moratal C., Raffort J., Arrighi N., Rekima S., Schaub S., Dechesne C.A., Chinetti G., Dani C. – IL-1 β - and IL-4-polarized macrophages have opposite effects on adipogenesis of intramuscular fibro-adipogenic progenitors in humans. *Sci Rep.* **2018**; 8(1):17005.
- O**–O'Meara S.J., Rodgers K., Godson C. – Lipoxins: update and impact of endogenous pro-resolution lipid mediators. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* **2008**; 160:47-70.
- R**–Romano M., Cianci E., Simiele F., Recchiuti A. – Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation. *Eur J Pharmacol.* **2015**; 760:49-63.
- S**–Saint Laurent G. III, Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y., Ri M., Toma I., Jones D., McCaffrey T.A. – Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* **2017**; 4:57.
- Saint Laurent G., Toma I., Tackett M. *et Al.* – Differential effects of tr14 versus diclofenac on pro-resolving lipid mediators revealed by rnaseq. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2018**; 77:1237-1238.
- Saito K., Iwata Y., Fukushima H., Watanabe S., Tanaka Y., Hasegawa Y., Akiyama M., Sugiura K. – IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. *Sci Rep.* **2020**;10(1):14772.
- Samiea A., Yoon J.S.J., Cheung S.T., Chamberlain T.C., Mui A.L. – Interleukin-10 contributes to PGE2 signalling through upregulation of EP4 via SHIP1 and STAT3. *PLoS One.* **2020**; 15(4):e0230427.
- Serhan C.N. – Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* **2017**; 31(4):1273-1288.
- Serhan C.N., Levy B.D. – Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* **2018**; 128(7):2657-2669.
- Serhan C.N., Yacoubian S., Yang R. – Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol.* **2008**; 3:279-312.
- Spite M., Norling L.V., Summers L., Yang R., Cooper D., Petasis N.A., Flower R.J., Perretti M., Serhan C.N. – Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature.* **2009**; 461(7268):1287-91.
- Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V., Perretti M., Teixeira M.M. – Resolution of Inflammation:

What Controls Its Onset? *Front Immunol.* **2016**; 7:160.

- T**–Tang T., Scambler T.E., Smallie T., Cunliffe H.E., Ross E.A., Rosner D.R., O'Neil J.D., Clark A.R. – Macrophage responses to lipopolysaccharide are modulated by a feedback loop involving prostaglandin E2, dual specificity phosphatase 1 and tristetraprolin. *Sci Rep.* **2017**; 7(1):4350.
- Tang S., Wan M., Huang W., Stanton R.C., Xu Y. – Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammation-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* **2018**; 2018:2380319.
- V**–Vigna G.B., De Giorgi A. – Omega-3 fatty acids: evidences, novelties and perspectives. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* **2014**; 5 (3): 51-66.
- Z**–Zuo G., Zhang D., Mu R., Shen H., Li X., Wang Z., Li H., Chen G. – Resolvin D2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Brain.* **2018**;11(1):9.

Riferimento bibliografico

MILANI L., PERRA A., CARDANI D. – Ruolo attivo di Arnica comp.-Heel/Traumeel nella fase di risoluzione dell'infiammazione. – Unicità del medicinale *multicomponent/multitarget*. *La Med. Biol.*, **2021**/4; 3-15.

primo autore

Prof. Leonello Milani

– Direttore Scientifico de La Medicina Biologica e di *Physiological Regulating Medicine*

Via Palmanova, 71
I – 20132 Milano