

# M

STORIA DELLA MEDICINA

## Eliminare il dolore prima di tutto

*Redazionale*



Uno dei problemi esistenziali più importante nella storia della specie umana, sin dai tempi più lontani, è stato il dolore. Dolore provocato dalle ferite, da malattie, dal diffondersi di tumori nell'organismo,

da un'amputazione. *Divinum opus est sedare dolorem* (frase di Ippocrate o forse di Galeno): impegno dell'atto medico e della pietà umana che nobilita l'agire medico. Quotidianamente milioni di persone fanno

ricorso ad antidolorifici, talora per banali alterazioni, più spesso per controllare situazioni altrimenti insostenibili. Quando andiamo dal dentista e dobbiamo togliere un dente siamo un po' preoccupati, ma tutto sommato con una "semplice" iniezione affrontiamo un atto altrimenti assai doloroso e non sempre di breve durata. E se dobbiamo essere anestetizzati? Niente paura. Oggi sappiamo che in tutte le sale operatorie chirurgiche di ogni specialità intervengono con approcci complessi che riescono con successo proprio grazie alla possibilità di anestesie sicure e prolungate.

Non dimentichiamo, anche immaginando un po', quello che poteva accadere in passato, in un passato anche non molto lontano. Prendiamo un'amputazione, per esempio per una ferita di guerra: la scena è "cinematografica", ma vera nella sua essenza: il sangue esce copioso dalla ferita, si palesa lo spavento, il terrore del ferito che urla, si contorce, digrigna i denti. È necessario legarlo, assistenti lo tengono fermo per facilitare o semplicemente rendere possibile l'atto chirurgico. Questo deve essere veloce. I grossi vasi sanguigni devono essere risparmiati. Spesso il ferito sviene. Già nell'antichità sono state proposte sostanze con scopo anestetico (mandragora, cicuta, hashish, alcol, etc.). Per esempio in Egitto, circa dieci secoli a.C. veniva utilizzato l'oppio. È anche riportato che Ippocrate utilizzasse una sorta di spugna bagnata con oppio, mandragora e cicuta.

Il ghiaccio, lo sappiamo, può lenire il dolore. Non tutti sanno però che un chirurgo italiano, Marco Aurelio Severino (1580 – 1656) fu sostenitore di questo approccio che è persistito anche ai nostri giorni.

Dobbiamo a sir Humphry Davy (1778-1829) la descrizione delle proprietà del gas esilarante (scoperto da Joseph Priestley nel 1772), il celebre ossido di diazoto noto meglio come "protossido di azoto". Il protossido di azoto riduce la sensazione di dolore anche se la persona al quale viene somministrato è ancora parzialmente cosciente. È entrato in uso presso i dentisti che si avvantaggiavano del fatto che il paziente poteva rispondere ad alcuni ordini verbali.

Un'altra tappa fondamentale è consistito nell'uso dell'etere dietilico. Storicamente il suo impiego rico-

nosciuto risale all'uso di William Green Morton, per un paziente operato dal chirurgo John Collins Warren il 16 ottobre 1846.

Naturalmente i progressi dell'anestesia e gli approcci d'insieme, medici e chirurgici, hanno rappresentato un capitolo in continua evoluzione con alcune tappe che potremmo definire di riferimento in relazione ai prodotti chimici identificati. Ricordiamo tra i più comuni prodotti il curaro (usato come miorelaxante in anestesia), la fisostigmina, la succinilcolina, pancuronio. Nell'ambito degli anestetici locali le osservazioni iniziali risalgono alla scoperta dell'attività dell'estratto di *Erythroxylon coca*, la cui descrizione chimica strutturale completa avvenne nel 1898.

L'anestico locale viene iniettato in più sedi vicine tra loro ottenendo una diffusione attraverso i tessuti. In questo modo oltre ai terminali di nervi sensitivi a all'interessamento delle fibre sottili, vengono bloccate le fibre nervose più spesse. Lo scopo di questa anestesia è di solito nell'impiego odontoiatrico e in interventi chirurgici di minore rilevanza tecnica. L'utilizzo può riguardare anche tronchi nervosi maggiori (anestesia spinale, epidurale, intercostale).

Al 1890 risale la benzocaina, che presenta una relativamente bassa tossicità. Successivi lavori consentirono, all'inizio del XX secolo la produzione di novocaina, anestetico considerato di prima scelta per almeno 40 - 50 anni. Si ha nel 1946 un ulteriore passaggio con l'introduzione della lidocaina (Xilocaina). Molecola ad azione pronta e prolungata, con modesto grado di tossicità. Altre variazioni della lidocaina sono la mepivacaina (Carbocaina), la Bupivacaina (Marcaina), la Levobupivacaina (Chirocaina).

Questo breve percorso nella storia dell'anestesia, incompleto e del tutto approssimativo, deve però illuminarci anche sull'uso di nuovi prodotti che spesso sono stati sottoposti a critiche non motivate.

In un'intervista di alcuni anni fa Umberto Veronesi alla domanda su "cosa è il dolore" risponde: "È un'espressione del corpo e della mente. Non c'è nulla di buono nel dolore. Non temprà, non eleva; anzi fa perdere lucidità e quindi va combattuto sempre" e ancora **"Non c'è valore catartico nel dolore"**. ■

# Come identificare una “nuova” malattia: *l’agammaglobulinemia di Bruton*

*Giuseppe Luzi*



1952: grazie al dr. O. Bruton iniziano gli studi sulle immunodeficienze geneticamente determinate, vediamo come.

Se è vero, come disse W. Churchill riferendosi al sacrificio dei piloti inglesi nella Battaglia di Inghilterra (che consentì di contenere il tentativo tedesco di invadere la Gran Bretagna) che “mai così tanti dovettero così tanto a così pochi”, possiamo riprendere questa affermazione ben nota in riferimento ai pionieri che fondarono l’Immunologia e resero possibili i grandi successi terapeutici del XX secolo fino ai nostri giorni.

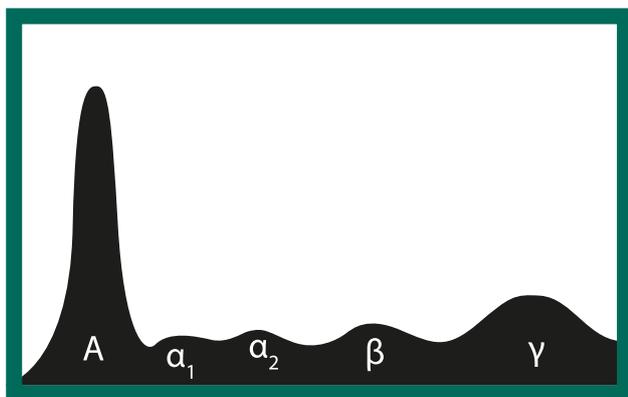
Tra le figure che meritano una particolare menzione c’è il dr. Ogden Carr Bruton (1908 - 2003), pediatra e



direttore del Walter Reed Army Hospital, negli USA. Meno noto tra le figure di medici e ricercatori che compaiono di solito nei riferimenti storici della Medicina (come Pasteur, Koch, Fleming, Forlanini, Freud, etc.) è invece ben conosciuto nel mondo dell'Immunologia Clinica.

Da Bruton si può prendere esempio su quale tipo di preparazione deve avere un medico, espressione di cultura, capacità di osservazione, intuito clinico, aggiornamento scientifico. Mentre era al Walter Reed Hospital, Bruton ebbe in cura un bambino di 8 anni. Questo bambino aveva ricorrenti polmoniti. Nel dettaglio il paziente, tra l'età di 4 e 9 anni, era stato ricoverato 19 volte per infezioni ricorrenti e in 9 circostanze il patogeno isolato era uno pneumococco. Il trattamento antibiotico aveva immediato successo ma le ricadute sembravano inevitabili. Perché il bambino continuava ad ammalarsi? Cosa c'era nel sangue che non andava e che lo rendeva più sfortunato rispetto ad altri bambini che guarivano?

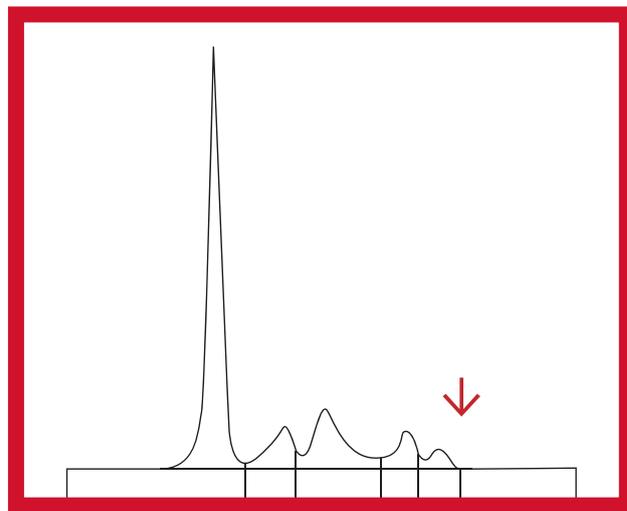
Non era facile rispondere a queste domande, ma si era a conoscenza dalla letteratura scientifica che studiando il siero (la parte liquida del sangue) erano stati fatti grandi progressi grazie ad Arne Tiselius (1902-1971), un biochimico svedese che nel 1948 aveva ricevuto il premio Nobel per la scienza chimica e che aveva sviluppato vari sistemi di elettroforesi (metodo utilizzabile per separare le proteine del siero). Frazionando le proteine si ottiene una figura "geometrica" ben nota nelle comuni analisi di routine: il protidogramma elettroforetico.



Nel protidogramma normale la frazione gamma, che contiene le immunoglobuline (anticorpi), si vede

molto bene nel tracciato ed è circa il 15 – 18% delle proteine circolanti.

Utilizzando la "macchina di Tiselius" Bruton osservò che la frazione gamma nel bambino era assente.



Nel protidogramma sopra riportato (ottenuto da un paziente con agammaglobulinemia simile a quella descritta da Bruton) si vede [freccia] che la frazione gamma è assente, piatta nel grafico (la freccia indica che manca proprio la classica "gobba" tipica della morfologia normale).

Bruton ha quindi una risposta: il bambino si ammala perché *non fabbrica anticorpi* contro i microrganismi che lo attaccano. Grazie agli antibiotici può cavarsela ogni volta, ma come può proseguire nel tempo? Di fronte a questo drammatica domanda, in seguito, Bruton ebbe a dire: "... things began to click then; no gammaglobulins; can't build antibodies... This seems so simple now that it seems to me hardly worth repeating, but I thought, well, if he doesn't have any gammaglobulins, maybe we could try treating him with gammaglobulins". Le circostanze storiche erano favorevoli e in quel tempo (primi anni Cinquanta del XX secolo), erano disponibili **gammaglobuline somministrabili** per via intramuscolare. Il bambino poteva essere curato. Furono somministrate immunoglobuline e le recidive di infezione furono fermate.

Questo caso, clinicamente noto in un primo tempo come agammaglobulinemia di Bruton, è

stato poi riclassificato come agammaglobulinemia X-linked (legata al sesso). Il lavoro originale fu pubblicato nel 1952 sulla rivista *Pediatrics* [Bruton OC - Agammaglobulinemia - *Pediatrics* 9:722-728].

L'esperienza di Bruton è considerata il primo passo verso lo studio delle immunodeficienze congenite. L'autore ha dimostrato l'esigenza di **combinare** con realismo critico l'esperienza clinica e le conoscenze di laboratorio, fornendo anche un insegnamento sull'interpretazione patogenetica delle malattie infettive. Nel campo infettivologico infatti l'approccio culturale fino alla metà del XX secolo si basava sulla natura degli agenti patogeni (virali, batterici, etc.), sul loro potere patogeno, sull'aggressività nei confronti dell'organismo attaccato.

Malgrado molti successi fossero stati già al-

lora realizzati sulle conoscenze immunologiche, tuttavia si era molto lontani dal compiere quel salto di qualità che avrebbe dato all'Immunologia il ruolo di disciplina chiave per comprendere gran parte della patologia umana. In sostanza con gli studi di Bruton cambia il modo di pensare la malattia infettiva, patologia che viene "reinterpretata" biologicamente e clinicamente quale combinazione tra il potenziale dell'agente patogeno e la capacità della risposta immunitaria di contenere l'infezione.

Le immunodeficienze congenite sono state per anni considerate malattie rare. Questa definizione è solo in parte vera e già all'inizio del XXI secolo nuovi approcci e nuove osservazioni hanno consentito un'interpretazione più realistica del rapporto tra agente patogeno, risposta immunitaria e patrimonio genetico individuale. ■

