

Calogero Caruso
Giuseppina Candore

LA MALATTIA: DAGLI SCIAMANI ALLA MEDICINA DI PRECISIONE

Un'introduzione alla Patologia generale



Medical Books

In copertina:

Luke Fildes: *The doctor*, 1887.

L'artista raffigura il dottor Murray mentre accudisce un bambino morente. Nel quadro è descritto un evento reale che colpì l'autore. Fildes subì la morte di un figlio e rimase particolarmente colpito dall'umanità dimostrata dal dr. Murray. Il quadro rappresenta quindi una sorta di ringraziamento.

Era l'Inghilterra vittoriana fatta di povertà ma anche di umanità: si noti come il corpo del bambino è adagiato su un letto improvvisato fatto da due sedie e come, in maniera dignitosa, l'uomo cerchi di consolare la povera mamma.

Questo dipinto rappresenta uno spaccato dell'essere medico, in primis il dubbio.

All'università poco si parla di dubbio. Il medico deve essere uno che risolve i problemi. Il dubbio, quotidiano, si incontrerà quando si sarà incominciato a lavorare "sul campo". Quando si confronterà l'incertezza del caso clinico da risolvere con la certezza esibita dai libri di testo, spesso ci si smarrirà finché non si sarà imparato a convivere col dubbio e, quando necessario, a dividerlo con il malato.

"Avevo pensato in un modo perché mi ero fidato di quanto era stato scritto da altri, ma poi sono ritornato sulla questione, l'ho compresa meglio e ho capito che le vecchie idee dovevano essere respinte e così ho fatto" (Mosè Maimònide, Cordova, 1138 - Il Cairo, 1204, filosofo, medico e rabbino spagnolo).

Il dubbio, come parametro costitutivo dell'intelletto è alla base di ogni ricerca di verità, atteggiamento mentale virtuoso sulla via della conoscenza: *Dubito ergo sum*.

Tutti i diritti riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione

può essere riprodotta o trasmessa

in alcuna forma o con alcun mezzo,

compresa la registrazione o le fotocopie,

senza il permesso scritto dell'Editore.

© 2016 MEDICAL BOOKS di Veronica Cafaro

Fondatore Giovanni Cafaro

90127 Palermo - Via Liborio Giuffrè, 52

Tel. e Fax 091.6512048 - info@medicalbooks.it

ISBN 978-88-8034-101-7

LA MALATTIA: DAGLI SCIAMANI ALLA MEDICINA DI PRECISIONE

Un'introduzione alla Patologia generale

Calogero Caruso

Ordinario di Patologia generale

Giuseppina Candore

Associato di Patologia generale

Università degli Studi di Palermo



Medical Books

Hanno collaborato:

Giulia Accardi, Assegnista di Ricerca, Università di Palermo

Anna Aiello, Dottorando di Ricerca, Università di Palermo

Carmela Rita Balistreri, Ricercatore MED/05, Università di Palermo

Danilo Di Bona, Ricercatore MED/09, Università di Bari

Caterina Maria Gambino, Dottorando di Ricerca, Università di Palermo

Claudia Rizzo, Dirigente Medico, Azienda Ospedaliero Universitaria “Paolo Giaccone”, Palermo

Sonya Vasto, Ricercatore MED/04, Università di Palermo

Claudia Virruso, Dottore di Ricerca, Università di Palermo

*A Federico e Marta,
con l'auspicio che vogliano seguire le orme dei genitori,
del nonno e del bisnonno.*

Il nonno Calogero

PREFAZIONE

Gilberto Corbellini, 9

Storico della medicina, La Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

Definizione della Patologia generale, 13

CAPITOLO 1 - DALLA MEDICINA IPPOCRATICA ALL'EBM

1.1 La medicina pre-ippocratica, 17

1.2 La medicina ippocratica, 19

1.3 La medicina sperimentale e la tradizione clinica, 25

1.4 La medicina basata sulle prove scientifiche (EBM), 26

CAPITOLO 2 - EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA

2.1 Eziopatogenesi generale, 35

2.2 Cause intrinseche di malattia, 37

2.3 Cause estrinseche di malattia di natura fisica, 39

2.4 Cause estrinseche di malattia di natura chimica, 50

2.5 Cause estrinseche di malattia di natura chimica: lo stress ossidativo, 51

2.6 Omeostasi, omeodinamica e ormesi, 59

2.7 Concezione fisiopatologica della malattia, 65

CAPITOLO 3 - LA PATOLOGIA CELLULARE

3.1 Adattamenti cellulari, 67

3.2 Ipertrofia e iperplasia, 68

3.3 Atrofia, 74

3.4 Metaplasia, 76

3.5 Il danno cellulare, 78

3.6 Necrosi, 83

3.7 Apoptosi, 87

3.8 Necroptosi, 93

3.9 Autofagia, 95

CAPITOLO 4 - LA MEDICINA EVOLUZIONISTICA

4.1 L'approccio evoluzionistico, 99

4.2 Le cause prossime e le cause remote di malattia, 99

4.3 Le malattie infettive e la selezione naturale, 106

4.4 L'evoluzione somatica come modello esplicativo dei tumori, 109

4.5 Il concetto di salute e malattia secondo la medicina evoluzionistica, 123

CAPITOLO 5 - L'INVECCHIAMENTO E LA MEDICINA DI GENERE

- 5.1 L'invecchiamento, 127
- 5.2 L'aspettativa di vita, 130
- 5.3 La struttura demografica della popolazione mondiale, 131
- 5.4 La struttura demografica della popolazione italiana, 134
- 5.5 La transizione demografica e la transizione epidemiologica, 137
- 5.6 L'invecchiamento, la longevità e la medicina evoluzionistica, 141
- 5.7 L'invecchiamento, la longevità e la medicina di genere, 144

CAPITOLO 6 - ALIMENTAZIONE E MALATTIA

- 6.1 La nutrizione, 151
- 6.2 L'alimentazione dal paleolitico al XXI secolo, 157
- 6.3 La dieta mediterranea, 159
- 6.4 L'influenza della dieta mediterranea sulle vie di segnale sensibili ai nutrienti, 163
- 6.5 Nutrienti della dieta mediterranea, fitochimici e ormesi, 168
- 6.6 Alimentazione e invecchiamento in buona salute, 170

CAPITOLO 7 - PATOLOGIA GENERALE DELLE INFEZIONI

- 7.1 Virulenza e patogenicità, 175
- 7.2 I processi patogenetici, 178
- 7.3 Le endotossine, 182
- 7.4 Le esotossine, 186
- 7.5 Le infezioni virali, 191

CAPITOLO 8 - IL COMPORTAMENTO MALATTIA

- 8.1 Sentirsi malati, 201
- 8.2 Il ruolo del cervello, 204
- 8.3 L'astenia, 207
- 8.4 L'anoressia, 210
- 8.5 Ormoni e comportamento malattia, 213
- 8.6 Risparmiare energia, 215

CAPITOLO 9 - DALLE CAM ALLA MEDICINA NARRATIVA

- 9.1 Le medicine alternative e complementari (CAM), 221
- 9.2 Le medicine tradizionali asiatiche, 224
- 9.3 La definizione e la storia dell'agopuntura, 225
- 9.4 L'agopuntura: procedure terapeutiche, 226
- 9.5 L'omeopatia, 228
- 9.6 La fitoterapia, 229
- 9.7 Dalla fitoterapia alla nutraceutica, 233
- 9.8 La medicina narrativa e la medicina di precisione, 234

Quattro sono le domande fondamentali della medicina, quelle che il medico di ogni tempo si è fatto e si fa quando una persona sofferente gli si rivolge: a) *che cosa non va?* – rispondendo a questa domanda egli arriva a una diagnosi; b) *che cosa si può fare?* – rispondere significa capire se è possibile trattare o meno e come quel paziente, cioè se riesce a curarlo e a risolvere il problema; c) *che cosa accadrà?* – in questo caso si interroga sulla prognosi; d) *perché e come è accaduto?* – con questa domanda cerca le cause e, quindi, può eventualmente immaginare qualche strategia di prevenzione, volta a evitare che il problema si ripresenti o si presenti in altre persone. Per millenni e secoli, a queste domande il medico rispondeva ricorrendo alle esperienze trasmesse dalla tradizione, o ricorrendo a intuizioni. La medicina è diventata scientifica quando Claude Bernard spiegò, nel 1865, che, usando il metodo sperimentale, si potevano trovare le cause delle malattie e, quindi, spiegare come ci si ammala; applicando quel metodo, i microbiologi cambiarono in pochi decenni la storia delle malattie infettive. Le performance della medicina sono ulteriormente migliorate, nel senso che la medicina è riuscita a diventare efficace, sebbene ci sia la difficoltà di trovare le cause delle malattie cronico-degenerative con la stessa facilità di quelle trasmissibili, quando Austin Bradford Hill, nel 1948, dimostrò che si può stabilire validamente l'efficacia di un principio causale (ad esempio, un trattamento) anche per via induttiva, cioè facendo un trial clinico randomizzato. L'evoluzione scientifica della medicina ha portato i medici a riassumere le quattro domande fondamentali in una sola: *quale malattia causa le sofferenze e i problemi del mio paziente?* L'enfasi sulla malattia, cioè sui meccanismi patogenetici o sulle forme cliniche, che è così sprezzantemente criticata dai medici che si ritengono “olisti” (in senso filosoficamente vago, e in genere perché adepti di qualche medicina complementare) e invocano un ritorno al paziente, non ha fatto poi così tanti danni. Al contrario, di fatto ha alimentato epistemologicamente la rivoluzione scientifica in medicina, consentendo un controllo delle malattie e un incremento di benessere che nessuna medicina olistica preesistente aveva mai reso possibile.

La medicina scientifica, cioè *evidence based* (dove *evidence* significa *prova*, che può essere ricavata sia da un esperimento di laboratorio sia da una sperimentazione clinica), racconta, però, solo metà della storia delle malattie e delle persone che le contraggono. Nel senso che si tratta di una medicina che guarda solo alle cause prossime, anche quanto studia i geni associati alle malattie, mentre le malattie hanno anche cause remote, cioè dipendono dalla storia evolutiva della specie e dalla storia personale dei pazienti. Ergo, la medicina scientifica assume un senso compiuto solo alla luce dell'evoluzione biologica, per parafrasare il famoso detto di Theodosius Dobzhansky, o meglio solo alla luce del pensiero darwiniano. L'idea chiave della spiegazione darwiniana dell'evoluzione è che, non solo le astrazioni usate per mettere ordine nei fatti (per esempio le specie o i taxa), ma anche i singoli individui, per come funzionano i meccanismi dell'ereditarietà e dello sviluppo, sono tra loro diversi, e per questo hanno un diverso differenziale di capacità riproduttiva. Di questa variabilità fanno parte anche le predisposizioni ad ammalare, per cui la malattia non è la manifestazione di

un'essenza (quindi, neppure un modello come si insegna nei corsi di medicina sperimentale), ma semplicemente l'incongruenza fra qualche aspetto della fisiologia individuale, dovuta a variazioni genetiche o epigenetiche, e l'ambiente della sopravvivenza e della riproduzione.

Ne deriva che, come scrivono spesso Barton Childs e Charles Scriver nei loro saggi, la domanda scientificamente corretta che il medico dovrebbe farsi è: *perché questa persona ha questa malattia in questo momento?* Per rispondere a questa domanda il medico deve ricorrere a un complesso più ampio di conoscenze, che sono sia scientifiche sia, per così dire, umanistiche (psicologiche, sociologiche, economiche, etc.) e, in questo senso, un approccio evolucionistico in medicina rappresenta il contesto naturale per far dialogare sapere scientifico e sapere umanistico, evitando di metterli in contrapposizione, come tendono a fare le filosofie formative dei principali curricula che, negli ultimi decenni, hanno introdotto le cosiddette *medical humanities* nelle scuole mediche occidentali.

Questo libro è non solo come una rimessa a fuoco introduttiva dei fondamenti della Patologia generale, ma sarebbe anche un'eccellente guida per istruire intelligentemente una solida, più avanzata e necessaria riforma dei curricula medici. La Patologia generale ha rappresentato, alle origini e nella fase di maggior sviluppo scientifico della medicina, lo spazio di incontro e integrazione fra le più avanzate istanze sperimentali applicate allo studio delle malattie. Un po' dismessa nella sua funzione di sintesi teorica dall'avvento dell'*EBM* (*evidence based medicine*), a fronte delle sfide rappresentate dal flusso di dati genomici e dalle aspettative di veder riemergere una nuova medicina personalizzata (perché anche quella ippocratica nella sua aspirazione metodologica era una medicina ritagliata sul singolo paziente), la Patologia generale potrebbe tornare a costituire, e questo libro ne è un valido esempio, un ambito di riflessione in grado di rifondare teoricamente la medicina, procurando un quadro scientifico di riferimento capace di acquisire e trasmettere al medico anche i temi pertinenti di carattere umanistico. Come la patologia cellulare prima, e quella molecolare poi, hanno rappresentato due momenti chiave dello sviluppo scientifico della medicina, così oggi una patologia e quindi una medicina basata sulla teoria dell'evoluzione (*ebm, evolution based medicine*) costituirebbe un efficace antidoto alla sottoutilizzazione del potenziale scientifico, clinico e preventivo del sapere medico, dovuta principalmente alla frammentazione e alla debolezza teorica dell'insegnamento.

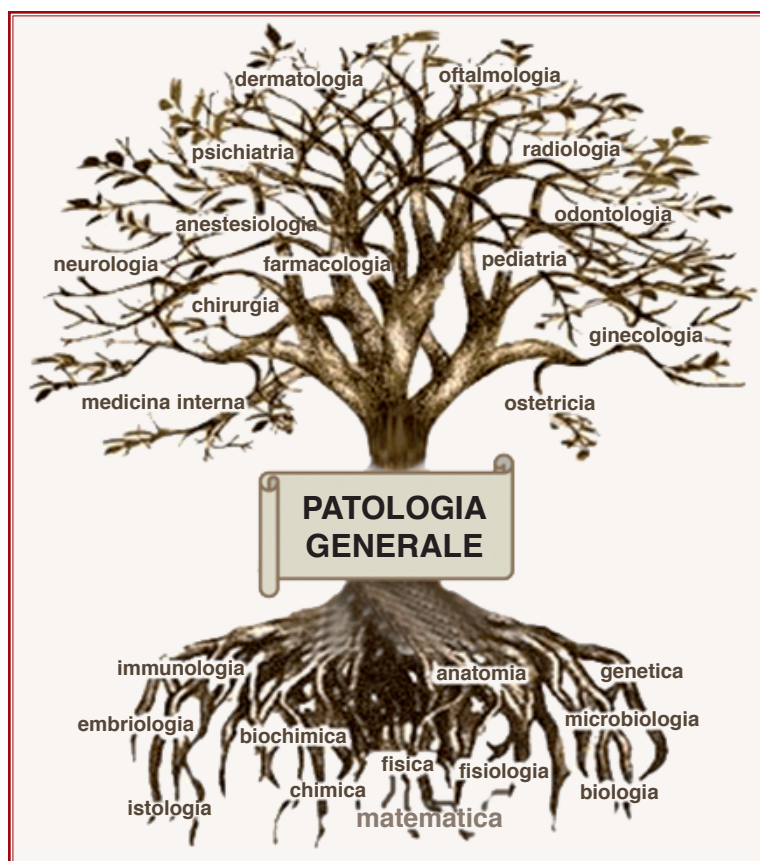
Gilberto Corbellini

Storico della medicina, La Sapienza Università di Roma

I dottori si recarono a trovare Nataša singolarmente o radunati a consulto, parlavano molto in tedesco, in francese e in latino, si criticavano l'un l'altro, prescrivevano le più svariate medicine contro ogni malattia di cui avessero nozione; ma a nessuno di loro passava per la mente la semplice idea che essi non potevano conoscere la malattia di cui soffriva Nataša, così come non si può conoscere nessuna malattia da cui sia colto un uomo vivente, giacché ogni uomo ha le sue peculiarità e ha sempre una propria malattia nuova e particolare, complicata e ignota alla scienza medica: non una malattia dei polmoni, del fegato, della pelle, del cuore, dei nervi eccetera, così come sono descritti in medicina, ma una malattia dovuta a una delle innumerevoli combinazioni che scaturiscono dalle affezioni di tali organi. Questa semplice idea non poteva passare per la mente dei medici (così come non può passare per la mente di uno stregone l'idea che egli non possa operare sortilegi), perché il loro scopo basilare consiste nel curare, perché per questo essi ricevono soldi, e a tale scopo hanno speso gli anni migliori della loro vita. Ma soprattutto quest'idea non poteva venire loro in mente perché vedevano quanto utile fosse la loro presenza, in effetti, a tutte le persone di casa Rostov. Essi non erano utili perché facevano inghiottire alla malata dei medicinali in gran parte nocivi (questo danno era poco sensibile, perché le sostanze nocive venivano somministrate in piccole dosi), ma erano utili, necessari, inevitabili (la stessa ragione per cui ci sono e sempre ci saranno pseudoguaritori, maghi, omeopati e allopati), perché soddisfacevano l'esigenza morale della malata e delle persone che alla malata volevano bene. Essi appagavano quell'eterno bisogno dell'uomo di sperare in un sollievo, il bisogno di partecipazione altrui, affettiva e attiva che l'uomo prova quando soffre. Soddisfacevano a quell'eterno bisogno umano – rilevabile, nella sua forma primitiva già nel bambino – che è il bisogno di nuocere e accarezzare la parte che ci duole. Il bambino si fa male e subito corre nelle braccia di sua madre, o della bambinaia, perché lo bacino e gli massaggino il punto che duole: e in effetti si sente meglio, quando lo massaggiano o gli baciano quel punto. Il bambino non può non credere che chi è tanto più forte e sapiente di lui non abbia i mezzi per alleviare il suo dolore. E la speranza di un sollievo, l'affetto e la tenera solidarietà di sua madre mentre massaggia il suo bernoccolo valgono a consolarlo. A Nataša i medici erano dunque utili perché baciavano e massaggiavano la «bua», assicurandole che sarebbe passata subito: bastava che il cochiere fosse andato alla farmacia sull'Arbat e avesse comperato un rublo e sessanta copechi di polvere e pillole confezionate in vezzose scatolette, e che la malata avesse trangugiato quelle polveri sciolte in acqua bollita rispettando rigorosamente un intervallo di due ore tra una dose e l'altra.

Lev Tolstoj, "Guerra e pace"

Definizione della Patologia generale



L'albero della medicina. Per la spiegazione vedi testo.

La Patologia generale (dal greco *πάθος* sofferenza e *-λογία* studio)¹ è la scienza del come e del perché compaiano i fenomeni patologici, del come e perché avvenga il turbamento dello stato di salute² e compaia la malattia.

¹ La parola greca *λογία* presenta un ampio spettro di significati, riconducibili alle idee fondamentali di: parola, discorso, conto, ragionamento. Sulla falsariga, il latino rinascimentale ha creato il suffisso *-λογία* che indica il possesso di una conoscenza o l'esercizio di una disciplina.

² Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la salute è uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia (vedi **Paragrafo 4.5** per le definizioni meno politiche e più mediche).

La Patologia generale è una scienza multidisciplinare che studia i meccanismi molecolari e cellulari che sono alla base degli eventi patologici e le cause che ne sono responsabili: è una disciplina chiave nello studio della medicina perché fa da ponte tra le discipline definite cliniche e quelle di base (**Figura**).

Tra gli eventi patologici si annoverano: 1) i fenomeni morbosi, alterazioni semplici di aspetti morfologici, funzionali e biochimici, quali ad esempio una ferita cutanea superficiale; 2) i processi morbosi, associazione di più fenomeni morbosi a decorso acuto o cronico,

che si susseguono in maniera consequenziale, quale ad esempio la febbre; 3) gli stati morbosi, condizioni patologiche stazionarie e localizzate, quale ad esempio la presenza di un arto amputato.

Convenzionalmente il termine “malattia” è impiegato per descrivere uno stato in cui vi sia allontanamento dalla condizione di benessere, accompagnato da alcuni, eventuali, sintomi o segni. Il sintomo è un’anormalità rilevata dallo stesso paziente, ma difficilmente rilevabile dall’esterno. Il segno, invece, è anch’esso un’anomalia ma che può essere rilevata da un osservatore esterno. Le variazioni oggettive dello stato “normale” (come sarà discusso nel **Paragrafo 4.5**, la “normalità” è solo un concetto statistico) sono dette lesioni. Queste ultime saranno riscontrabili a livello anatomico o biochimico risultando, rispettivamente, di tipo morfologico o funzionale. Si ricordi, inoltre, che il lemma latino *morbus* significa malattia, mentre *malato*, e quindi *malattia*, viene dal latino *male habitus* ovvero “che è in cattivo stato”.

“Sentirsi malati” è una complessa combinazione di eventi che possono essere avviati dai tessuti periferici danneggiati (**Paragrafo 8.1**), come pure dalla modulazione di questi eventi a opera di fattori psicosociali. Quindi, come puntualizza il neuroscienziato Fabrizio Benedetti, bisogna considerare il sintomo non tanto come un’unità singola e isolata, quanto come qualcosa che coinvolge il paziente anche da un punto di vista psicologico e sociale. La sensibilità interocettiva³ è alla base del processo di “sentirsi malati”. Mentre gli organi interni non sono percepiti in condizioni normali, si può avere percezione di essi quando i recettori sono attivati. Nella corteccia cerebrale ci sono regioni chiave per l’elaborazione dei processi interocettivi e la consapevolezza; gli stati emotivi e i processi cognitivi possono avere pro-

fonda influenza sulla sensibilità interocettiva, modificando la percezione che il paziente ha dei suoi sintomi.

L’analisi dei sintomi e dei segni permette al medico di formulare una diagnosi (dal greco *διάγνωσις*, ovvero “riconoscere attraverso”) cioè di riconoscere la malattia, di formulare la prognosi (dal greco *πρόγνωσις* ovvero “riconoscere prima”), consentendo di stabilirne la durata e l’esito e di prescrivere l’eventuale terapia (dal greco *θεραπεία*, cura, guarigione)⁴.

Con il termine “sindrome”, si intende, inoltre, un complesso di manifestazioni di sintomi e segni che non coincide con una e una sola malattia.

La causa di una malattia è la sua eziologia (ovvero il “perché” essa si manifesta, dal greco *αἰτία*, causa e *λόγος*, discorso), mentre il meccanismo di azione della causa costituisce la patogenesi (ovvero il “come”, dal greco *πάθος*, sofferenza e *γένεσις*, origine). Se la causa è sconosciuta è detta idiopatica (*ἴδιος*, se stesso e *πάθος*, sofferenza, non dovuta quindi a causa esterna), termine dotto che nasconde l’ignoranza della causa. Si definisce necessaria la causa in assenza della quale non può manifestarsi alcun evento patologico. Una causa necessaria spesso non è bastante affinché si manifesti la malattia. Quando la causa è in grado di produrre una diretta relazione con gli

³ Capacità di un organismo di percepire stimoli provenienti dall’ambiente interno all’organismo stesso e di reagire a essi con risposte di tipo diverso che in generale dipendono dalla presenza, nei diversi tessuti e organi, di recettori sensibili a determinati tipi di stimoli, meccanici, termici, chimici.

⁴ Il medico non ha il senso delle proporzioni. La diagnosi, la prognosi, la terapia sono tutto il suo mondo. Eppure per l’uomo sano la malattia è solo una disgrazia, una parentesi, un incidente. Per l’avvocato è l’occasione per una causa di risarcimento. Per il filosofo è una riflessione sulla caducità delle cose umane. Per il sacerdote è un invito a rivolgersi alla misericordia divina. E tutti hanno ragione.

Introduzione. Definizione della patologia generale

effetti, cioè quando determina, con la sua sola presenza, la comparsa di manifestazioni patologiche, questa è definita sufficiente o determinante. Una condizione sufficiente per l'insorgenza di un evento è una circostanza in presenza della quale l'evento deve accadere. Ad esempio, l'applicazione di una certa quantità di calore è causa sufficiente per determinare un'ustione. Talvolta, pur essendo necessaria per l'insorgenza della malattia, la causa può dimostrarsi insufficiente, perché, da sola, non è in grado di determinare manifestazioni patologiche ma necessita di altri fattori, definiti concause o fattori di rischio o coadiuvanti per determinare effettivamente lo stato di malattia.

La tubercolosi, ad esempio, è provocata da un germe, il bacillo di Koch (o micobatterio tubercolare) che rappresenta la causa necessaria; tuttavia, affinché la malattia possa insorgere, devono presentarsi contemporaneamente altre concause quali ad esempio un basso livello socio-economico, causa di scarsa igiene e cattiva alimentazione.

La fisiopatologia studia le modificazioni delle funzioni organiche nel corso della malattia, mentre l'anatomia patologica è la scienza che studia le alterazioni morfologiche, lesioni che si verificano in un organo e ne alterano la funzione (le lesioni osservate nei vari organi possono essere causa o effetto della malattia).