

2785-4418

numero 2-3 • 2022

La Nuova Clinica Termale

Rassegna di idrologia, climatologia medica
e medicina termale

La Nuova Clinica Termale

ETS

numero 2-3 • 2022

Edizioni ETS

ISBN 13: 978-8846766335



9 788846 766335

La Nuova Clinica Termale

Rassegna di idrologia, climatologia medica
e medicina termale

numeri 2-3 • 2022



Edizioni ETS

PROPRIETARIO DELLA TESTATA

Bonsignori Fausto

Presidente pro-tempore di AMIITTF

DIRETTORE SCIENTIFICO

Bonsignori Fausto

COMITATO DI REDAZIONE

Pedrinazzi Christian (*Coordinatore*)

Astorino Stefano

Caliò Giorgio

Carpentieri Ambrogio

Gerardi Giovanni

Giuberti Rosanna

Lampa Enrico

Levra Giancarlo

Russo Stefano

COMITATO SCIENTIFICO

Agostini Giovanni

Cervadoro Gregorio

Cervadoro Elisa

Del Monaco Renato

Fornai Francesco

Khalfallah Taoufik (Tunisia)

Monzani Fabio

Mosca Marta

Pacheco Osa Teresa (Spagna)

Romanelli Marco

Solimene Umberto

Surdu Olga (Romania)

Taddei Stefano

Vairetti Maria Pia

Obiettivi e scopi della rivista

La Nuova Clinica Termale prosegue la tradizione della vecchia testata "La Clinica Termale", della quale è la diretta e naturale continuazione. Periodico semestrale dell'Associazione Medica Italiana di Idrologia, Talassologia e Terapia Fisica (AMIITTF), ha lo scopo di divulgare novità e rassegne di carattere scientifico sui temi del termalismo e della climatologia medica. In quanto organo divulgativo della Società, la rivista accoglierà temi di interesse sull'argomento, lavori scientifici originali e lavori tratti dagli atti del Congresso Nazionale.

Periodico semestrale

Direttore responsabile: Alessandra Borghini

Autorizzazione n° 15721/2021 del Tribunale di Pisa del 5/11/2021

Cover design: Alik Pedrinazzi

ABBONAMENTI / SUBSCRIPTION

Subscription (print, individual): Italy and EU € 40,00 + shipping fee

Subscription (print, institution): Italy and EU € 50,00 + shipping fee

PDF-only subscription: Individual (personal access) € 30,00

PDF-only subscription: Institutional (IP-recognition access) € 40,00

Subscription fee payable via Bank transfer to

Edizioni ETS

Banca C.R. Firenze, Sede centrale, Corso Italia 2, Pisa

IBAN IT 21 U 03069 14010 100000001781

BIC/SWIFT BCITITMM

Reason: subscription "La Nuova Clinica Termale"

info@edizioniets.com – www.edizioniets.com

Edizioni ETS

Palazzo Roncioni - Lungarno Mediceo, 16, I-56127 Pisa

info@edizioniets.com - www.edizioniets.com

ISBN 978-884676633-5

Finito di stampare nel mese di dicembre 2022

Sommario

<i>Editoriale del Presidente</i> Fausto Bonsignori	5
<i>Introduzione al nuovo numero</i> Christian Pedrinazzi	7
<i>Esperienze di fisioterapia e medicina integrata in ambiente termale</i> Paolo Bruno, Rosanna Falconi, Stefania Mega, Manuela Morviducci, Azzurra Pagliani, Alessandro Rubechini, Luca Vigni	9
<i>Come pianificare uno studio clinico in medicina termale</i> Antonella Fioravanti, Sara Cheleschi, Iole Seccafico, Sara Tenti	15
<i>Cure inalatorie termali delle vie aeree superiori nel paziente geriatrico</i> Simona Labadia	23
<i>Termalismo a Comano, la ricerca continua: il trattamento termale è efficace in numerose patologie perché riequilibra il microbiota umano intestinale e cutaneo. Quale il ruolo del microbiota termale?</i> Mario Cristofolini, Emanuele Clò	27
<i>La terapia idropinica termale alla luce delle nuove conoscenze in microbiologia</i> Claudio Marcotulli	33
<i>La psoriasi e i mezzi di cura termali: evidenze scientifiche</i> Giammarco Granieri, Alessandra Michelucci, Flavia Manzo Margiotta, Valentina Dini, Marco Romanelli	37

AMIITTF - Associazione medica italiana di idrologia, talassologia e terapia fisica

Associazione medica fondata nel 1888 a Bologna e da allora ha sempre riunito medici termali , cattedratici e studiosi di idroclimatologia e talassoterapia interessati tutti ad un continuo sviluppo delle conoscenze scientifiche dei mezzi termali e climatici, del loro meccanismo d'azione e delle indicazioni preventive terapeutiche e riabilitative.

ORGANISMI DIRETTIVI

Presidente: Fausto Bonsignori

Vice presidente: Gregorio Cervadoro

Segretario generale e tesoriere: Christian Pedrinazzi

Consiglieri di presidenza: Stefano Astorino, Ambrogio Carpentieri, Enrico Lampa, Giancarlo Levra

Consiglieri generali: Marco Romanelli, Stefano Russo, Attilio Calvanese, Giovanni Gerardi, Christian Pedrinazzi, Manela Scaramuzzino

Sito web: amiittf.it

Editoriale del Presidente

Fausto Bonsignori

Presidente Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia Talassologia e Terapia Fisica

AMIITTF riparte da Casciana Terme. Con queste poche parole possiamo sintetizzare un percorso iniziato dopo il congresso di Pisa del 2019 che ha consentito all'Associazione di riprendere il ruolo che le compete nel mondo del termalismo.

Attualmente siamo l'unica Associazione Medico Scientifica Italiana di medicina termale che nei suoi 135 anni di storia ha avuto un ruolo importante nella diffusione della cultura medica in questo settore.

Si riparte da Casciana Terme perché proprio in questa località termale della Toscana si è tenuto il 24 e 25 settembre il nostro 67° congresso nazionale. Un evento molto apprezzato per numero di iscrizioni e temi condivisi, che ha visto la partecipazione di autorevoli relatori ed è stato arricchito da esperti internazionali provenienti dalla Spagna, Romania, Tunisia e Cuba.

Inoltre, la partnership con l'Università di Pisa ha fatto sì che il congresso fosse anche dichiarato ufficialmente come modulo di insegnamento per gli studenti del Master di II livello in idrologia medica e medicina termale.

“La medicina termale tra tradizione ed innovazione” era il titolo ed è stato il filo conduttore del congresso, perché per il futuro del termalismo è di vitale importanza aprirsi alle innovazioni ma è doveroso consolidare e valorizzare la nostra grande tradizione medico scientifica.

A margine dell'evento si è svolta una seduta ufficiale dell'Assemblea Nazionale che tra le altre iniziative ha provveduto a rinnovare gli organi direttivi dell'Associazione.

A questo proposito ringrazio i colleghi che mi hanno onorato eleggendomi Presidente Generale ed esprimo la mia soddisfazione per l'elezione del Consiglio Direttivo Nazionale composto da coloro che hanno collaborato attivamente negli ultimi anni a cui si sono aggiunte nuove ed autorevoli personalità.

Il Consiglio Direttivo si è subito riunito e nella sua prima seduta ufficiale ha preso atto della notevole ripresa del numero degli iscritti con la consapevolezza che l'Associazione è praticamente presente in tutto il territorio nazionale. Sempre nella stessa seduta sono state tracciate le linee programmatiche che ci vedranno impegnati a partire dai primi mesi del nuovo anno.

Il 2023 sarà infatti un anno impegnativo per l'Associazione; per la parte medico scientifica è confermata la nostra partnership con l'Università di Pisa per il Master in idrologia e medicina termale ed in aprile organizzeremo un convegno di studio in collaborazione con le terme di Comano che sarà anche modulo didattico. Per i rapporti con il mondo del termalismo abbiamo riattivato contatti per eventuali collaborazioni con Federterme, con ANCoT (Associazione Nazionale dei Comuni Termali), con INAIL (Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro) ed Organizzazioni medico scientifiche internazionali come FEMTEC (World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy). Tali contatti necessitano di essere mantenuti in maniera costante e attiva.

Infine la Rivista; è motivo di orgoglio aver fatto nascere “La Nuova Clinica Termale” come la naturale prosecuzione della storica “La Clinica Termale”. Questa rivista, che oggi vede pubblicato

un numero doppio, dovrà essere uno strumento a disposizione degli studiosi della materia e dei medici termalisti per le loro ricerche ed osservazioni con il fine di valorizzare e sviluppare la medicina termale.

In questo numero troverete interessanti articoli redatti da autorevoli colleghi che sicuramente stimoleranno la vostra curiosità medico scientifica; non resta che augurarvi una buona lettura.

Introduzione al nuovo numero

Christian Pedrinazzi

*Segretario Generale Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia Talassologia e Terapia Fisica
Coordinatore del Comitato di Redazione*

Carissimi colleghi, su invito del Presidente vi anticipo con piacere i principali contenuti di questo numero de La Nuova Clinica Termale. Si tratta di un numero doppio, ricco di argomenti a nostro avviso interessanti, originali, attuali, frutto della collaborazione e spunto di autorevoli colleghi. Alcuni di questi argomenti sono stati in parte affrontati nel recente Congresso Nazionale di Casciana Terme. Accanto a stimatissimi autori e cultori della materia, colleghi di fama internazionale hanno contribuito alla realizzazione di questa edizione.

Aprire il doppio numero la presentazione dell'esperienza del gruppo di lavoro delle Terme di Rapolano (Siena); il Dr Bruno, direttore sanitario del centro, ci spiega il loro concetto di porre il paziente al centro di un percorso globale, non solo termale, e quali soluzioni hanno adottato per ottenere questo risultato. Mi auguro di ricevere altri contributi da direttori di centri e colleghi termalisti che ci stanno leggendo, per fotografare la realtà dei percorsi terapeutici e le innovazioni delle strutture termali nel nostro paese.

Segue l'interessante articolo della Prof.ssa Fioravanti e sue collaboratrici su come pianificare uno studio clinico in medicina termale. Il tema è, ritengo, di estremo interesse ed utilità, vista la necessità di accrescere il numero di pubblicazioni sull'argomento. Può aiutare in particolare quei colleghi che hanno a disposizione dei numeri interessanti di pazienti nelle loro strutture ma che non riescono a tradurre questo potenziale in esperienza da condividere con la comunità scientifica, spesso perché isolati o non supportati dalle strutture stesse con cui collaborano.

La rivista continua a tal proposito con uno studio originale, svolto dalla Dr.ssa Labadia presso le Terme di Pejo sulle cure inalatorie in un gruppo di pazienti geriatriche affetti da patologie croniche delle vie aeree superiori. Lo scopo è quello di dimostrare l'efficacia della loro acqua bicarbonato, ferruginosa, calcio-magnesiaca, somministrata mediante aerosol e inalazioni, nel ridurre la sintomatologia.

Successivamente due lavori che hanno come sfondo un tema di grande attualità quale è il microbiota. Nel primo il Prof. Cristofolini (Presidente dell'Istituto GB Mattei per la ricerca termale) e il Dr Clò (Direttore Sanitario di Comano Terme) ci aggiornano su quelle che sono le nuove ricerche e attività scientifiche delle Terme di Comano; un lavoro a nostro avviso particolarmente interessante, in particolare sulle caratteristiche del microbiota della loro sorgente e come esso può interagire in senso curativo sull'organismo umano riequilibrando il microbiota cutaneo e intestinale.

Il Dr Marcotulli (Terme di Montecatini) propone invece un'interessante e completa review sull'efficacia dell'idropinoterapia alla luce delle nuove conoscenze sul microbiota.

Chiude questo numero doppio de La Nuova Clinica Termale, l'importante review sulla psoriasi e terme del gruppo del Prof. Marco Romanelli, Direttore della Clinica Dermatologica dell'Università di Pisa e del Master in Medicina Termale. Un'analisi approfondita sulle possibilità di cura di tale patologia in ambito termale, filtrata attraverso la lente delle evidenze scientifiche, descritte nei numerosi e rilevanti lavori analizzati.

In conclusione, mi unisco all'augurio del nostro Presidente: buona lettura!

Esperienze di fisioterapia e medicina integrata in ambiente termale

Paolo Bruno¹, Rosanna Falconi¹, Stefania Mega¹, Manuela Morviducci¹,
Azzurra Pagliani¹, Alessandro Rubechini¹, Luca Vigni¹

¹ Terme San Giovanni Rapolano - Rapolano Terme (Siena)



Crediamo di poter affermare che questa esperienza nasce da un atto di passione e di competenza.

Da sempre abbiamo avuto un Operatore che ha sviluppato tra le altre cose in particolare la riabilitazione in acqua, e da molti anni abbiamo avuto una piscina coperta dedicata a questo, prima di acqua termale, poi, per scelta di semplicità di gestione e di utilità (il galleggiamento), e di temperatura, con acqua salina. In occasione di una ristrutturazione tra le tante è stata creata una piscina, sempre coperta, dotata di camminamento esterno sotto il pelo dell'acqua, in modo che gli Operatori possano seguire i Pazienti anche senza immergersi, fermo restando che spesso, invece, quando è necessario, lo fanno. La piscina è dotata di diverse profondità, per ovviare ai diversi tipi di necessità di scarico del peso negli esercizi, ma anche alla diversa acquaticità delle persone.

La piscina è dedicata, nel senso che l'Operatore e il Paziente sono soli, lontano da sguardi che potrebbero distrarre il Paziente o comunque metterlo in imbarazzo.



Da noi, dunque, l'esistenza della riabilitazione in acqua è sempre stata importante, sia come qualità, sia come quantità del servizio.

Poi, a un certo punto, alcuni anni fa, ci siamo guardati in faccia, e abbiamo visto che eravamo Fisioterapisti (uno dei quali Osteopata), Trainer in acqua, un'operatrice «Back School», Medici Termali e Agopuntori, con la passione per il benessere e la salute, e con la voglia di rendere il nostro lavoro più condiviso tra di noi.

Parlando, spesso informalmente in mensa, ci siamo resi conto che tutti eravamo convinti che la Medicina Integrata significasse prima di tutto comunicazione tra gli Operatori di tecniche diverse, al fine di far convergere sul Paziente le capacità tecniche dei singoli, e, proprio attraverso la comunicazione e l'integrazione, amplificare queste possibilità terapeutiche. Secondo noi le possibilità di questa amplificazione, che ancora non abbiamo del tutto esplorato, sono enormi. Tutti qui sappiamo che le Terme sono per definizione oggi un punto di incontro tra Operatori di tecniche diverse, e spesso, se gli Amministratori sono di larghe vedute, anche di tecniche non convenzionali. Io, da Agopuntore, ovviamente ho in mente la Medicina Cinese, ma non intendo solo quella.

Abbiamo chiesto e ottenuto l'autorizzazione da parte della Asl a creare un Centro di Fisioterapia.

Le Terme sono il luogo dove si possono trovare soluzioni al problema che un Paziente può avere una volta che è stato curato e "rimesso in strada" dopo una seria patologia. In particolare, come spiegherò in seguito, abbiamo tra gli altri anche istituito un servizio per le donne operate per neoplasia mammaria. Il chirurgo con cui abbiamo lavorato, persona dalla mentalità molto aperta e grande medico, ha evidenziato che tali donne vengono operate, curate, sistemate anche al punto di vista estetico, hanno tutte le terapie che servono (compresa l'assistenza psicologica), ma c'è sempre un momento in cui la donna, traumatizzata comunque dalla consapevolezza di avere avuto una neoplasia, e anche dalla mutilazione, dalla paura, dalla difficoltà legata a certi effetti collaterali delle terapie, viene di fatto un po' lasciata a se stessa. Bene, nelle Terme abbiamo pensato un progetto di trattamento delle

donne operate al seno, per dare la consapevolezza, condivisione dei problemi e strumenti per mantenere la salute, con la dieta, la ginnastica, anche in acqua, la meditazione, l'agopuntura, concentrando il tutto in giornate termali, con pranzo cui spesso ho partecipato, potendo così constatare l'efficacia di quanto proposto.

Progetto Donna

Sempre più spesso le Terme stanno tornando ad avere la funzione sanitaria e di mantenimento della salute per cui erano nate. San Giovanni Terme Rapolano è impegnata da anni nell'ampliamento e nel miglioramento dell'offerta in questo settore.

Un impegno che ha trovato una delle sue massime espressioni nella collaborazione con l'Associazione Serena di Siena, gruppo di sostegno per donne operate al seno per carcinoma mammario. Secondo i principi del Fondo Mondiale per la prevenzione del cancro e il Codice Europeo contro il cancro, San Giovanni Terme Rapolano ha creato un percorso dedicato alle donne basato su alimentazione personalizzata e attività fisica, sia in acqua che in palestra, con particolare attenzione alle zone sottoposte a intervento chirurgico. Tale percorso può essere integrato con terapie più specifiche come: linfodrenaggi, osteopatia, agopuntura, trattamenti estetici e rilassanti, oltre ai bagni in acqua termale, che contribuiscono al rimodellamento del tessuto connettivo e migliorano la cicatrizzazione post-chirurgica.



Numerosi studi epidemiologici e clinici su vasta scala dimostrano inoltre che il rischio di sviluppare una diagnosi di tumore – o una recidiva per chi ha già avuto una prima diagnosi – si può ridurre del 30% modificando lo stile di vita. Uno stile di vita corretto potenzia la sorveglianza del sistema immunitario contro le cellule tumorali e crea un ambiente sfavorevole alla loro crescita.

Nelle varie fasi del percorso diagnostico e terapeutico, i punti di riferimento delle donne rimangono i chirurghi, gli oncologi e i radioterapisti con i quali San Giovanni Terme Rapolano collabora, ma l'ambiente termale rappresenta un luogo diverso – e sicuramente più rilassante di quello ospedaliero – dove poter svolgere la successiva parte del percorso terapeutico e riabilitativo. Il percorso offerto rappresenta un supporto alle terapie convenzionali e aiuta le donne a essere parte attiva di tale percorso, migliorando la propria qualità della vita.

Comunque questa esperienza non è la sola. Le Terme sono il luogo ideale dove un Paziente può recuperare i danni di una frattura, magari con apposizione di protesi, o di mezzi metallici di osteosintesi, dove può alleviare i dolori che conseguono a queste situazioni.

La ginnastica in acqua, avvenendo in scarico di peso che può raggiungere il 90%, risulta efficacissima, data la possibilità anche di modulare la resistenza offerta dall'acqua a seconda del posizionamento degli arti e della conseguente diversità delle leve che si vengono a creare: è dunque possibile mobilizzare gruppi muscolari che siano contratti per un'articolazione dolente o traumatizzata, e qui per esempio sarà chiaro a tutti come una fangobalneoterapia possa essere utile come trattamento prodromico all'attività muscolare acquatica.

Evidenze in acqua

La Piscina con acqua salina, con acqua calda a 33 gradi, ci ha permesso di effettuare attività ginnica e riabilitativa implementando e supportando le altre tecniche e discipline effettuate alle Terme San Giovanni creando una sinergia

completa, mettendo perciò in atto una vera e propria medicina integrata.

Si è potuto far svolgere attività ed allenamenti a persone in sovrappeso che stavano iniziando un regime alimentare personalizzato

È stato possibile iniziare a far muovere le persone politraumatizzate sfruttando la quasi eliminazione del peso corporeo in acqua alta facilitando il potenziamento muscolare da effettuare in palestra

Abbiamo potuto rilassare ed allungare la muscolatura dorsale e lombare facilitando il compito alla Back-school.

È stato possibile mobilizzare passivamente le articolazioni dopo interventi chirurgici, soprattutto spalle, anche e ginocchia, in particolare velocizzando i tempi per un recupero delle articolazioni compromesse e limitando il dolore al Paziente.

L'acqua ci ha permesso di supportare ed implementare l'efficacia dei massaggi linfodrenanti, contribuendo anche al miglioramento del R.O.M. (range of motion) articolare soprattutto sulle donne operate per neoplasia mammaria. L'utilizzo della parte bassa della vasca ci ha permesso di aiutare il lavoro dell'Osteopata facendo svolgere esercizi di equilibrio, deambulazione e proprioccezione senza nessun rischio di traumatizzazione delle articolazioni sottoposte a stress.

Back School

Dal mese di Giugno 2022 il Centro di Fisioterapia Integrata di Terme San Giovanni inserisce tra le proposte la "Back School", moderna Scuola della schiena, che sorge per insegnare tutto quello che serve per prevenire e curare la dorsalgia e la cervicalgia.

Back school unisce i contributi della medicina, della chinesiterapia, dell'ergonomia, della psicologia e dell'educazione alla salute.

L'allievo che la pratica passerà da un trattamento passivo ad un trattamento attivo, acquisendo conoscenza del funzionamento della colonna, imparando ad usarla correttamente, svolgendo esercizi mirati alla propria problematica; completerà tutto questo l'insegnamento ad un corretto stile di vita.

Come funziona tutto questo?

I Pazienti vengono ammessi previa visita medica. Il Medico si accerta come per tutte le cure termali che non vi siano controindicazioni assolute o relative. Poi costruisce insieme al Paziente un programma di trattamenti integrati. Qui c'è una prima differenza: se il Paziente è un abitante del circondario si tratta di creare un approccio non troppo aggressivo, combinando due o tre trattamenti, e poi studiando, anche a seconda del feed-back che il Paziente stesso fornirà, una diversa combinazione nel tempo di altri trattamenti. Anche la diluizione nel tempo ha la sua importanza al fine del raggiungimento del risultato.

Esempio: paziente che necessita di riabilitazione dopo trauma al ginocchio, magari con intervento al crociato anteriore e successiva immobilizzazione (o comunque limitazione al movimento e al carico per le canoniche 3 settimane):

Fangobalnetterapia (se necessario con fango freddo (esula da questa trattazione il discorso sull'appropriatezza o meno del calore sulle infiammazioni) per 12 giorni

Fisioterapia a giorni alterni dopo fangobalnetterapia, in progressione da passiva ad attiva per 12 giorni

A seguire, eventualmente anche con pausa per 1 settimana:

Ginnastica in acqua per 12 giorni

4 sedute di agopuntura per 12 giorni

A seguire, a distanza di un mese:

Osteopatia o back school o ginnastica posturale ogni 3 giorni per 12 giorni.

Naturalmente tutto questo sotto sorveglianza medica.

Questa è solo un'ipotesi per dare un'idea, ma le combinazioni sono molteplici. Per esempio, se il Paziente è in sovrappeso od obeso, sarà utile un programma dietologico.

Altro discorso se invece il Paziente abita lontano e viene in Hotel. Di solito bisogna programmare i trattamenti in una settimana, al massimo due, raramente tre.

È chiaro che in questo caso le prime due fasi del trattamento proposto sopra saranno concentrate, a seconda del tempo disponibile, ma anche opportunamente ridotte di numero. In generale è una nostra filosofia lasciare un messaggio per modificare lo stile di vita anche a casa, nella vita quotidiana, dove, come sappiamo, questo influisce molto sulle patologie più disparate: dalla postura, all'ergonomia sul posto di lavoro o comunque nelle sedute a casa, all'abitudine a camminare, effettuare ginnastica, passando per la dieta e le abitudini alimentari.

La parola «dieta» deriva dal greco *δίαίτα* (diaita) = abitudine, modo di vivere, stile di vita. Non vanno trascurati nemmeno il materasso e il cuscino: ci passiamo un terzo della vita. Tutto questo cerchiamo di lasciare ai nostri Pazienti, in modo che si portino a casa un pezzo di terapia, ma soprattutto la consapevolezza di essere i primi artefici della propria salute, senza delegarla tutta al luminare di turno. Questo di solito invoglia le persone a tornare, le fidelizza. E questo ci piace.

Viene preparata una cartella clinica dettagliata, con l'anamnesi, le prescrizioni precise e le indicazioni, la quale viene riportata in un'apposita cartella, visibile da tutti i Fisioterapisti. Ma il contatto tra di noi è anche e soprattutto verbale. Infatti spesso, anche in corso d'opera, le osservazioni e le decisioni del medico vengono



modificate e orientate da chi poi materialmente si occupa del Paziente e raccoglie anche le sue osservazioni e le sue richieste. Certo si creano delle problematiche di tempistica, soprattutto nei momenti di maggiore intensità del lavoro, ma facciamo anche riunioni periodiche, che sono regolarmente verbalizzate, al fine di affrontare e risolvere le problematiche logistiche e organizzative, perché ciascuno di noi non fa solo questo nelle Terme, inesauribili e a volte impegnative officine di terapia.

Abbiamo cominciato da circa un anno questo lavoro, ci vuole tempo e costanza.

Vorrei concludere con un'osservazione che

secondo me è fondamentale per la vita delle Terme, in questo periodo di grandi difficoltà.

Le Terme sono un luogo dove i Pazienti possono essere stanziali senza essere dei ricoverati: le Terme sono il luogo dove la multidisciplinarietà e l'integrazione tra diversi metodi di cura, grazie anche a questa stanzialità, possono essere applicate in maniera ineguagliabile, sia dal punto di vista della praticità, sia al punto di vista dell'efficacia e della applicabilità delle terapie, che da questa integrazione guadagnano in modo esponenziale molto più che aritmetico.

C'è molto lavoro da fare, integrando le scelte di salute e benessere con quelle di mercato. Sarà faticoso, ma anche entusiasmante.

Come pianificare uno studio clinico in medicina termale

How to plan a clinical study in balneotherapy

Antonella Fioravanti¹, Sara Cheleschi¹, Iole Seccafico¹, Sara Tenti¹

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Le Scotte, Siena

Riassunto: Negli ultimi anni la ricerca scientifica in medicina termale ha registrato un notevole impulso come dimostrano le numerose pubblicazioni comparse su riviste scientifiche nazionali ed internazionali. Questo trend in crescita dovrà essere mantenuto in futuro al fine di incrementare e consolidare la validità scientifica e clinica dell'idrologia medica, attraverso la conduzione di studi pre-clinici e clinici di buona qualità.

A tale scopo ci è sembrato utile schematizzare i punti chiave per la progettazione e la conduzione di un trial clinico in medicina termale. Tali elementi sono fondamentali sia per una lettura critica di lavori già comparsi in letteratura sia per garantire una sempre maggiore accuratezza, affidabilità e validità degli studi futuri.

Uno standard elevato può aumentare le probabilità di reperire le risorse economiche necessarie per condurre un lavoro di buon livello scientifico.

Parole chiave: terapia termale, ricerca clinica, metodologia, protocollo.

Abstract: In recent years, scientific research in balneotherapy has obtained a significant improvement, as demonstrated by the number of publications appeared in different national and international scientific journals. This growing trend should be maintained in the future in order to increase and consolidate the scientific and clinical validity of medical hydrology, through the conduction of pre-clinical and clinical studies of good quality.

For this purpose, it seemed useful to outline the key points for planning and carried out a clinical trial in balneotherapy. These elements are fundamental both for a critical reading of works that have already appeared in the literature and for ensuring a greater accuracy, reliability and validity of future studies.

A high standard can increase the chances of finding the economic sources needed to carry out a research of good scientific level.

Key Words: balneotherapy, clinical research, methodology, study design.

La ricerca scientifica in medicina termale è stata caratterizzata in passato da una serie ingente di contributi con studi condotti tuttavia in maniera molto criticabile sul piano scientifico. In particolare, è mancato un approccio metodologico secondo le regole formali condivise dalla comunità scientifica internazionale; si deve inoltre evidenziare la carenza di indagini volte a verificare gli effetti a lungo termine, le eventuali ripercussioni sulla qualità di vita, il rapporto costi-benefici e costo/efficacia [1, 2].

Queste lacune e questa scarsità di contributi attendibili hanno alimentato lo scetticismo nei confronti della medicina termale, soprattutto da parte del mondo anglosassone.

Lo sviluppo e la validazione delle terapie termali richiede, in analogia a quanto avviene nel campo farmaceutico, l'applicazione di una metodologia universalmente codificata ed aderente alle normative regolatorie nazionali e internazionali. Tale sviluppo necessita di valenze plurispecialistiche, non solo scientifiche ed etiche, ma anche gestionali, economiche, legali e di mercato.

Lo strumento di base per la validazione è rappresentato dalla sperimentazione clinica, ovvero ogni forma di esperimento pianificato, studiato nei dettagli, che coinvolge pazienti e il cui scopo è quello di valutare il trattamento più appropriato per i soggetti portatori di una

determinata condizione patologica.

Lo studio clinico si articola pertanto in diverse tappe, ognuna delle quali deve essere condotta con estrema oculatezza (Tabella 1) [3]:

- Definizione degli obiettivi dello studio

Gli studi clinici in medicina termale hanno lo scopo di stabilire se e quanto uno o più trattamenti crenoterapici determinino una efficacia superiore rispetto ad un placebo o ad un trattamento codificato per una data patologia. In altri casi l'obiettivo dello studio può essere rappresentato dall'analisi della persistenza nel tempo degli effetti terapeutici, dall'impatto sulla qualità di vita, dalla valutazione della tollerabilità dei trattamenti o dal possibile ruolo di tali terapie in relazione ad altre strategie terapeutiche farmacologiche e non farmacologiche.

Attualmente, uno dei principali problemi dei sistemi sanitari pubblici e privati riguarda l'allocazione delle risorse necessarie per la prevenzione, il trattamento e la riabilitazione delle diverse patologie. Tali considerazioni inducono inoltre a sottolineare l'importanza di studi clinici volti a valutare il rapporto costo/efficacia e costo/beneficio delle terapie termali rispetto ad altri interventi terapeutici con lo

stesso esito in termini di efficacia [4].

- Ricerca bibliografica

Condurre un'accurata e aggiornata ricerca bibliografica che raccolga tutte le evidenze disponibili nell'ambito dello studio da condurre è necessario per sostenere adeguatamente i presupposti della ricerca. Il razionale infatti deve mettere in evidenza le carenze conoscitive sull'argomento oggetto dello studio e convincere che sia necessario condurre quel progetto di ricerca proprio in quel momento e soprattutto con i metodi che si decideranno di utilizzare per fornire nuove evidenze.

- Disegno dello studio

Uno studio clinico può essere di tipo sperimentale o osservazionale.

Sperimentale

In uno studio sperimentale (detto anche sperimentazione clinica o trial clinico), i ricercatori (sperimentatori) non si limitano ad osservare i pazienti e raccogliere i dati di interesse ma propongono un intervento diverso da quelli previsti dalla normale pratica clinica (ad es. un nuovo trattamento). Questo perché l'obiettivo di tale tipo di studio è quello di confrontare gli

Tabella I. Come pianificare uno studio clinico con metodologia scientifica.

OBIETTIVO	Scopo che ci si propone di raggiungere per lo studio in oggetto
STATO DELL'ARTE	Ricerca bibliografica: raccolta di tutte le evidenze disponibili in letteratura sull'argomento di interesse
PIANIFICAZIONE	Strutturazione dello studio, analisi delle risorse economiche e aspetti etici
PROTOCOLLO	Organizzazione dello studio: descrizione del disegno dello studio, selezione dei partecipanti e dei trattamenti da somministrare, scelta dei parametri da analizzare (outcome primari e secondari), e calcolo della numerosità campionaria
RACCOLTA E ANALISI DEI DATI	Raccolta sistematica e attenta dei dati emersi. Utilizzo di specifici test statistici volti confrontare i gruppi di partecipanti per gli outcome primari e secondari
INTERPRETAZIONE DEI DATI	Interpretazione coerente con i risultati, bilanciando benefici ed effetti avversi emersi
PRESENTAZIONE DEI RISULTATI	Divulgazione dei risultati dello studio (orale, scritta, online)

esiti di un trattamento sperimentale con gli esiti che si osservano durante la normale pratica clinica. La variante più rappresentativa degli studi sperimentali è lo studio randomizzato controllato (RCT). Gli RCT vengono condotti per dimostrare se un determinato intervento possa portare beneficio o meno sulla popolazione oggetto di studio (campione) rispetto ad una di controllo. Condizione fondamentale è che il campione di interesse sia distribuito in modo casuale (randomizzazione, ovvero l'assegnazione casuale dei soggetti ai gruppi dello studio). Questi trials possono essere in cieco semplice (l'individuo non sa se è assegnato al campione oggetto di studio oppure a quello di controllo) o in doppio cieco (sia l'individuo che lo sperimentatore sono all'oscuro di come sono organizzati i due gruppi): solo così vengono ridotti al minimo tutti i rischi di influenza esterna (definiti bias). I trial clinici controllati randomizzati in doppio cieco sono gli studi che rappresentano il livello di evidenza più alto. Se si vuole pianificare uno studio sperimentale bisogna attenersi alle raccomandazioni internazionali fornite dal CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Tabella 2) [5].

Osservazionale

In uno studio osservazionale i ricercatori seguono i pazienti durante il percorso clinico-assistenziale e raccolgono i dati necessari. Questo tipo di studi serve ad esempio ad identificare fattori di rischio o fattori protettivi nei confronti di una malattia, o ad approfondire il profilo di efficacia e sicurezza di un trattamento utilizzato nella normale pratica clinica e su grandi numeri di pazienti, o per valutazioni di tipo costo/efficacia. I pazienti che accettano di partecipare a uno studio osservazionale non ottengono alcun beneficio né si sottopongono a procedure o rischi aggiuntivi, rispetto alla normale pratica clinica.

Descrittivo

Questa tipologia di studi comprende il "case report" e il "case series" che presentano in maniera aneddotica effetti non attesi di determinati interventi terapeutici o aspetti non del tutto noti di determinate malattie. In particolare, il "case report" (caso clinico) descrive una situa-

zione clinica osservata in un singolo individuo al fine di fornire informazioni per riconoscere e descrivere una nuova malattia, approfondirne i meccanismi, riconoscerne le manifestazioni rare e riportarne l'efficacia di interventi non codificati. Il "case series" riporta un certo numero di casi clinici relativi ad un determinato quadro clinico, all'effetto di una terapia, o altro; è di solito riferito a casi insoliti e poco frequenti.

Analitico

Gli studi clinici di tipo analitico comprendono gli studi caso-controllo, di coorte trasversali. Lo studio caso-controllo mette a confronto un gruppo di soggetti con e senza una determinata caratteristica in relazione all'outcome di interesse. Questo tipo di valutazione permette di evidenziare quale è il fattore di rischio che ha causato una determinata malattia. Lo studio di coorte offre una stima di incidenza, ovvero del numero di nuovi soggetti con una specifica caratteristica sul totale dei soggetti studiati. Lo studio trasversale consente una stima di prevalenza, ovvero del numero di soggetti con una determinata caratteristica sul totale dei soggetti studiati.

- Popolazione in studio

La definizione della popolazione in studio è uno passo fondamentale nella pianificazione di uno studio clinico, dal quale può dipendere il buon esito della ricerca. È importante, infatti, definire con cura la popolazione di pazienti da arruolare nello studio (campione), assicurandosi che sia sufficientemente ampia ed omogenea per dare significatività statistica all'analisi dei risultati. L'omogeneità del campione viene garantita attraverso i criteri di inclusione/esclusione che non devono essere mai troppo rigidi altrimenti si rischia di selezionare un campione virtuale e non rappresentativo della popolazione (validità esterna). I criteri di inclusione allo studio definiscono alcune caratteristiche dei soggetti ritenuti idonei, come ad esempio:

- Caratteristiche demografiche (es.: età, sesso, razza, ecc...);
- Caratteristiche cliniche (criteri diagnostici utilizzati per la patologia oggetto di studio come: durata, severità, grado e fase di attività di malattia, trattamenti concomitanti, ecc...).

Tabella II. CONSORT 2010: checklist delle informazioni da includere nel report di uno studio clinico randomizzato*.

Sezioni	N° oggetto	Oggetto
TITOLO E RIASSUNTO		
	1a 1b	Riportare nel titolo che lo studio è un trial randomizzato Riassunto strutturato: disegno, metodi, risultati, conclusioni (per indicazioni specifiche consultare l'estensione del CONSORT relativa agli abstracts)
INTRODUZIONE		
Background e obiettivi	2a	Background scientifico e spiegazione del razionale dello studio
	2b	Obiettivi o ipotesi specifici
METODI		
Disegno dello studio	3a	Descrizione del disegno dello studio clinico (parallelo, fattoriale), incluso il rapporto di allocazione
	3b	Rilevanti variazioni metodologiche (es. criteri di eleggibilità) apportate dopo l'inizio dello studio, con relative motivazioni
Partecipanti	4a	Criteri di eleggibilità dei partecipanti
	4b	Setting e aree geografiche in cui sono stati raccolti i dati
Trattamenti	5	Trattamenti somministrati a ciascun gruppo, riportando dettagli adeguati per renderli riproducibili, anche rispetto a modalità e tempi di somministrazione
Parametri	6a	Elenco completo degli outcome predefiniti, primari e secondari, inclusi tempi e modalità di rilevazione
	6b	Eventuali variazioni degli outcome dopo l'inizio dello studio, con le relative motivazioni
Numerosità campionaria	7a	Metodi utilizzati per stimare la dimensione del campione
	7b	Se applicabili, specificare le analisi intermedie (interim analysis) effettuate e riportare i criteri di interruzione dello studio (stopping rules)
Randomizzazione		
Generazione della sequenza di allocazione	8a	Metodi utilizzati per generare la sequenza di allocazione random
	8b	Tipo di randomizzazione e dettagli di eventuali restrizioni (randomizzazione a blocchi e dimensione del blocco)
Meccanismo per occultare la lista di randomizzazione	9	Metodo per implementare la lista di randomizzazione (es. sequenza numerata di contenitori), descrivendo tutti gli step per mantenere nascosta la sequenza di allocazione sino all'assegnazione degli interventi
Implementazione	10	Chi ha generato la sequenza di allocazione random, chi ha arruolato i partecipanti e chi li ha assegnati a ciascun gruppo di intervento
Cecità	11a	Se lo studio è in cieco, quali soggetti sono blinded dopo l'assegnazione al gruppo di intervento (es. partecipanti, professionisti che erogano l'assistenza, valutatori degli esiti) e con quali modalità
	11b	Se rilevante, descrizione dell'aspetto simile degli interventi
Analisi statistica	12a	Metodi statistici utilizzati per confrontare i gruppi di partecipanti per gli outcome primari e secondari
	12b	Metodi utilizzati per analisi statistiche aggiuntive come le analisi per sottogruppi e le analisi aggiustate
RISULTATI		
Flusso di partecipanti (fortemente raccomandato l'uso di un diagramma di flusso)	13a	Per ciascun gruppo riportare i partecipanti randomizzati, quelli che hanno ricevuto il trattamento previsto e quelli inclusi nell'analisi per l'outcome primario
	13b	Per ciascun gruppo riportare i partecipanti persi al follow-up e quelli esclusi dopo la randomizzazione con le relative motivazioni
Reclutamento	14a	Date relative ai periodi di reclutamento e di follow-up
	14b	Motivazioni per cui il trial si è concluso o è stato interrotto
Caratteristiche di base	15	Tabella che riporta le caratteristiche demografiche e cliniche di base per ciascun gruppo

Numeri analizzati	16	Per ciascun gruppo riportare i partecipanti (denominatore) inclusi in ciascun analisi e se l'analisi è stata eseguita secondo i gruppi di assegnazione originari (intention to treat analysis)
Outcome e misure	17a	Per ciascun outcome primario e secondario, i risultati per ogni gruppo, la stima puntiforme dell'effetto e la sua precisione (limiti di confidenza al 95%)
	17b	Per ogni outcome dicotomici è raccomandata la presentazione dell'efficacia dell'intervento sia con misure assolute, sia con misure relative
Analisi ancillari	18	Risultati di tutte le analisi effettuate (analisi per sottogruppi, analisi aggiuntate), distinguendo le analisi predefinite da quelle esplorative
Effetti avversi	19	Tutti i rilevanti effetti avversi o indesiderati in ciascun gruppo (per indicazioni specifiche consultare l'estensione del CONSORT sugli effetti avversi)
DISCUSSIONE		
Limiti	20	Limiti dello studio, considerando le fonti di potenziali bias, l'imprecisione e - se rilevanti- le analisi multiple
Generalizzabilità	21	Generalizzabilità (validità esterna, applicabilità) dei risultati dello studio
Interpretazione	22	Interpretazione coerente con i risultati, bilanciando benefici ed effetti avversi e tenendo conto di altre evidenze rilevanti
ALTRO		
Registrazione	23	Numero di registrazione e nome del registro di studio
Protocollo	24	Dove è possibile reperire il protocollo completo dello studio, se disponibile
Finanziamento	25	Fonti di finanziamento e altri supporti (es. fornitura dei farmaci), ruolo dei finanziatori

* E' fortemente raccomandata la lettura del CONSORT 2010 Explanation and Elaboration per informazioni dettagliate su tutti gli item. Se necessario, è raccomandata la consultazione dell'estensione del CONSORT relative a: trial con randomizzazione cluster, trial di non-inferiorità e di equivalenza, trattamenti non farmacologici, interventi di fitoterapia, trial pragmatici. Ulteriori estensioni saranno pubblicate a breve. Tutte le e i riferimenti bibliografici aggiornati relativi a questa checklist sono disponibili all'indirizzo: www.consort-statement.org.

Abbreviazioni: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

(Modificato da Schulz K et al. 2012)

Per criteri di esclusione si intendono invece quelle caratteristiche che rendono inidonei i soggetti allo studio, come nel caso specifico può essere la presenza di controindicazioni assolute o relative alle terapie termali. Si tende inoltre ad inserire tra i criteri di esclusione l'alta probabilità di perdita del paziente nei controlli di follow-up o la sua incapacità a fornire dati adeguati.

Numerosità campionaria

Nella pianificazione di uno studio clinico è fondamentale determinare in modo appropriato il numero di soggetti da assegnare ad ogni gruppo di trattamento. La stima del campione permette la valutazione a priori del costo della ricerca, del numero di centri da coinvolgere e del numero di pazienti per ogni centro in caso di studio multicentrico. Troppo spesso, infatti, si intraprende uno studio avendo soltanto una

idea approssimativa di quanto ampio debba essere il campione da analizzare per testare l'ipotesi di interesse.

I risultati della quasi totalità degli studi effettuati con tecniche statistiche sono basati su test d'ipotesi che permettono di rifiutare o meno specifiche affermazioni sui parametri oggetto di studio. Il test d'ipotesi si basa su quattro elementi fondamentali per il calcolo della dimensione campionaria:

1. effect size: entità della differenza nella misura di interesse che si vuole rilevare;
2. probabilità di errore di I tipo (o livello di significatività α): livello di rischio che si è disposti a correre nel concludere che esiste una differenza (e che questa è statisticamente significativa) quando in realtà tale differenza non esiste;
3. probabilità di errore di II tipo (o livello di significatività β): livello di rischio che si è di-

sposti a correre nel concludere per l'assenza di differenza, quando invece tale differenza esiste. Alla quantità $(1-\beta)$ si dà il nome di potenza dello studio;

4. valutazione della variabilità della misura di interesse nella popolazione (quando questa sia calcolabile).

Screening e arruolamento dei pazienti

Prima di poter essere arruolati in uno studio clinico i pazienti devono essere sottoposti ad uno screening per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione e l'assenza dei criteri di esclusione prescelti. Una volta definita l'arruolabilità, i candidati devono essere informati sullo scopo e modalità della ricerca, sui rischi prevedibili, sui potenziali benefici, sulle possibili terapie alternative e sugli aspetti assicurativi per fornire il proprio consenso informato.

Determinante nel reclutamento di un idoneo numero di individui può risultare il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale e, nel caso specifico di studi di idrologia medica, i Medici della struttura termale, ai quali devono essere fornite tutte le informazioni sugli scopi e le modalità dello studio nonché valide motivazioni per condurre un lavoro che esula dalle loro normali mansioni.

Negli ultimi anni i metodi di reclutamento dei pazienti si sono modernizzati fino a comprendere l'utilizzo di strumenti digitali, quali siti web di reclutamento negli studi clinici dedicati, siti sui social media, dove esistono anche gruppi in cui i pazienti condividono la propria esperienza su una determinata patologia o terapia, diffusione di e-mail contenenti brochure informative sulle caratteristiche salienti dello studio.

- Trattamento

Fin dalle fasi di progettazione di uno studio clinico, è necessario definire, in maniera più dettagliata possibile, gli schemi di trattamento più idonei per ogni gruppo di pazienti, tenendo conto della patologia da cui sono affetti e del suo stadio e fase di attività. È importante descrivere le modalità e il timing di trattamento, oltre che il setting dove è previsto il loro svolgimento. A questo proposito, per gli studi di idrologia medica, bisogna tenere conto delle potenzialità curative di ogni stabilimento termale, in rapporto alle varie patologie, alle strutture e infrastrutture.

Nel caso in cui il trial preveda l'esecuzione di indagini laboratoristiche e/o strumentali, è altresì necessario identificare, all'inizio del lavoro, la struttura in cui il paziente dovrà eseguire tali esami e definire chi provvederà a pagare queste indagini (il pagamento deve essere a carico dell'Ente che promuove la ricerca).

Una delle maggiori difficoltà che si incontra nel pianificare uno studio in idrologia medica è rappresentato dalla realizzazione di un placebo che possieda caratteristiche indistinguibili da quelle del mezzo di cura termale. A tale scopo è quindi necessaria un'opera attiva da parte della struttura che deve comunque avvalersi della collaborazione di chimici e/o geologi in grado di realizzare fanghi e/o bagni privi degli elementi minerali che contraddistinguono il mezzo crenoterapico. In alternativa al placebo si può condurre uno studio di confronto con le terapie convenzionali (ovvero terapie già codificate, farmacologiche e/o fisiochinesiterapiche).

- Definizione degli outcomes di interesse

Determinante perché uno studio abbia una sua valenza è poi la scelta degli outcomes o end-points da utilizzare per stabilire l'efficacia di una terapia. È necessario cioè identificare dei criteri concreti e non accontentarsi di una generica descrizione di miglioramento. A tale scopo esistono delle linee guida internazionali che indicano chiaramente i parametri validi per stabilire l'efficacia clinica di qualsiasi tipo di trattamento. Non trascurabile è poi l'inserimento di idonei tests per la valutazione dell'impatto sulla qualità di vita.

Nello specifico, l'outcome o end-point è la variabile di interesse primario nello studio.

Il ricercatore deve stabilire nella fase di stesura del protocollo l'end-point primario del suo studio, in quanto è su quello che viene tarata la potenza statistica del trial stesso. È però prassi sempre più comune definire anche uno o più end-points secondari, che possono essere singoli oppure compositi. L'end-point primario non deve necessariamente essere più importante di quello secondario dal punto di vista clinico, ma è quello sul quale si dovrebbe basare l'interpretazione statistica del trial. Infatti, gli end-points secondari possono fornire ulteriore valore a uno studio, quando vanno nella stessa direzione di quelli primari mentre, in caso

contrario, può essere difficile trarre delle conclusioni affidabili.

Da non dimenticare, infine, che la valutazione della tollerabilità tramite il rilevamento e la registrazione degli effetti collaterali osservati nel periodo di studio. Nella cartella di raccolta dati è necessario riportare l'entità, la durata, le eventuali misure messe in atto per contrastare o limitare gli effetti collaterali, e il possibile nesso di causalità con le terapie analizzate.

- Dati relativi alla registrazione del trial

Una volta completato il protocollo di ricerca è necessario procedere al suo inserimento in uno dei registri di trial approvati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prima dell'arruolamento del primo partecipante [6-8]. I registri sono banche dati (consultabili su Internet) che raccolgono e offrono informazioni sulle sperimentazioni cliniche in corso o concluse. I ricercatori pubblicano sul registro un protocollo di ricerca, dopodiché viene assegnato al protocollo un numero identificativo unico. Il registro mette a disposizione i protocolli inseriti a tutti i ricercatori attraverso i motori di ricerca.

A titolo esemplificativo, citiamo il Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche – European Union (EU) Clinical Trials Register – gestito dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), disponibile anche attraverso la piattaforma degli studi clinici internazionali dell'OMS - International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). Il Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche dell'EMA, attivo dal marzo 2011, raccoglie i dati sugli studi clinici condotti nell'Unione Europea e nello Spazio Economico Europeo (SEE), nonché i Piani di Investigazione Pediatrica di sperimentazioni effettuate in Paesi extra-SEE, i cui dati sono inseriti dalle Autorità regolatorie nazionali.

Un altro registro molto utilizzato a livello mondiale per la ricerca clinica è il ClinicalTrials.Gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), nato nel 1997, che fornisce accesso alle informazioni sugli studi clinici per una vasta gamma di malattie e condizioni. Il sito, nato negli Stati Uniti d'America, è gestito dalla National Library of Medicine presso il National Institutes of Health. Le informazioni su ClinicalTrials.gov sono fornite e aggiornate dal promotore o dal ricercatore principale dello studio clinico. Gli

studi vengono registrati al loro inizio e le informazioni vengono aggiornate durante lo studio. La maggior parte delle registrazioni su ClinicalTrials.gov descrivono studi clinici interventistici, ma il sito contiene anche registrazioni di studi osservazionali. Il sito è in lingua inglese e di libero accesso e, attraverso un sistema di ricerca guidato per parole chiave è possibile rintracciare i diversi studi.

- Analisi e interpretazione dei dati

Una volta terminato lo studio clinico inizia una parte non meno difficile ed articolata. Si deve infatti procedere alla raccolta delle cartelle cartacee o digitali, alla verifica della corretta compilazione, alla tabulazione dei dati ottenuti e infine alla analisi statistica che sola può essere in grado di dimostrare in maniera inconfutabile l'effettivo valore delle terapie in studio.

Conclusioni

Gli studi clinici rappresentano le basi per la validazione di un trattamento sia di tipo farmacologico che non farmacologico.

Anche in medicina termale la ricerca scientifica ha registrato diversi progressi e ne fanno fede le numerose pubblicazioni comparse su riviste scientifiche internazionali (peer reviews). Secondo una recente analisi ottenuta esaminando il database bibliometrico "Web of Science", negli ultimi 20 anni si è registrato un costante e progressivo incremento del numero di pubblicazioni relativi a studi pre-clinici e clinici sul termalismo (Figura 1). Tra i Paesi maggiormente produttivi, al primo posto figura l'Italia con 98 articoli pubblicati corrispondenti al 12% del totale.

Questo trend in crescita dovrà essere mantenuto in futuro al fine di consolidare la validità scientifica della idrologia medica.

A tale scopo ci è sembrato utile schematizzare le fasi fondamentali della progettazione e conduzione di una ricerca clinica in medicina termale. Ci auguriamo che tali informazioni risultino utili sia per comprendere le modalità con cui è stato eseguito un trial già comparso in letteratura, sia per garantire una sempre maggiore accuratezza, affidabilità e validità degli studi futuri.

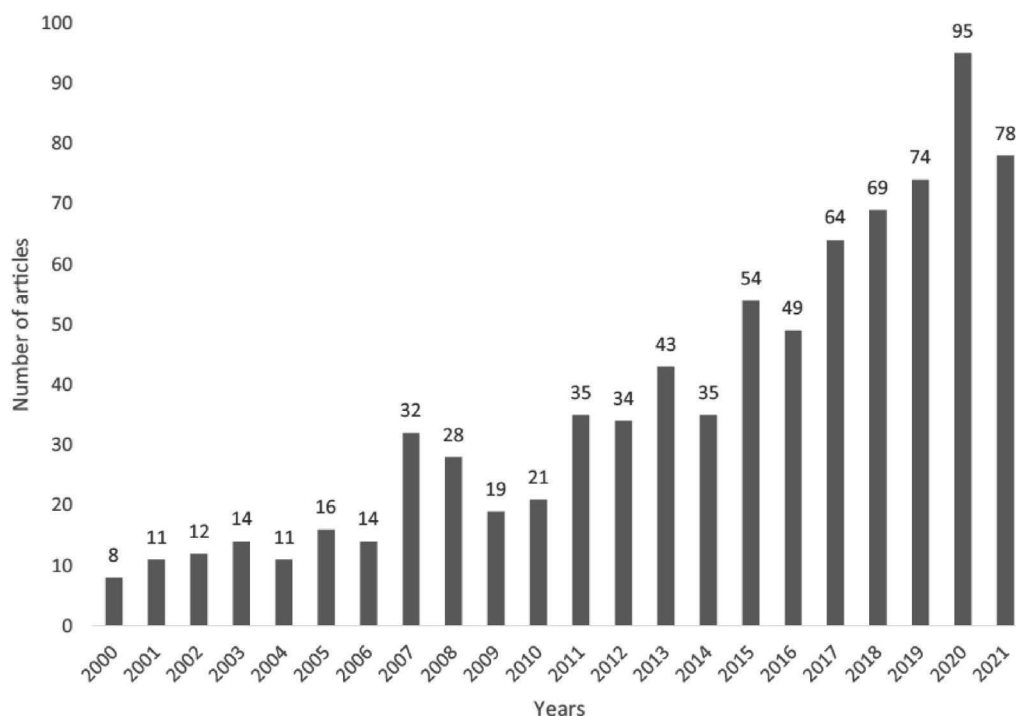


Figura 1. Numero di pubblicazioni dal 2000 al 2021. (Modificata da Güneri FD et al. 2022)

Uno standard elevato può aumentare le probabilità di reperire le risorse economiche necessarie per condurre un lavoro di buon livello scientifico.

Bibliografia

1. Antonelli M. *Public Health and Medical Hydrology: tradition, evidence and opportunities*. 2020.
2. Vaccarezza M., Vitale M. Crenotherapy: a neglected resource for human health now re-emerging on sound scientific concepts. *Int. J. Biometeorol.* 2010 Sep;54(5):491-3. doi: 10.1007/s00484-010-0311-7.
3. De Riu S. et al. Come pianificare uno studio clinico. Metodologia e Ricerca clinica. *Il Giornale di AMD.* 2013;16:377-383.
4. Ciani O. et al. Mud-Bath Therapy in Addition to Usual Care in Bilateral Knee Osteoarthritis: An Economic Evaluation Alongside a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jul;69(7):966-972. doi: 10.1002/acr.23116.
5. Schulz K.F. et al. CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 2010 Jun 1;152(11):726-32. doi: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.
6. Begum R. & Kolstoe S. Can UK NHS research ethics committees effectively monitor publication and outcome reporting bias? *BMC Medical Ethics*. 2015. Disponibile a: <https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-015-0042-8>.
7. Bruckner T. & Ellis B. Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines. *TranspariMED*. 2017. Disponibile a: www.transparimed.org/single-post/2017/04/28/clinical-evidence-harms-costs.
8. Sydes M.R. et al. Sharing data from clinical trials: the rationale for a controlled access approach. *Trials*. 2015; 16:104.

Cure inalatorie termali delle vie aeree superiori nel paziente geriatrico

Thermal Inhalation treatments of the upper airways in the geriatric patient

Simona Labadia

Terme di Pejo (TN)

Riassunto: Rinite, faringite e sinusite cronica sono problemi di salute comuni con un impatto significativo sulla salute pubblica e molti sono i fattori implicati nella loro patogenesi, tra i quali l'infiammazione cronica. Numerosi studi in letteratura scientifica dimostrano infatti come l'infiammazione sia un elemento patogenetico centrale, che può influenzare negativamente la rigenerazione muco-ciliare delle vie respiratorie superiori. La crenoterapia può determinare effetti benefici in questo campo per ridurre l'infiammazione, i sintomi e l'assunzione di farmaci. I nostri dati preliminari hanno dimostrato un complessivo miglioramento dei segni clinici e della qualità di vita.

Parole chiave: cure inalatorie, termalismo, vie respiratorie superiori.

Abstract: Rhinitis, pharyngitis and chronic sinusitis are common health problems with a significant impact on public health and there are many factors involved in their pathogenesis, including chronic inflammation. Numerous studies in the scientific literature show that inflammation is a central pathogenetic element, which can negatively affect the mucociliary regeneration of the upper respiratory tract. Crenotherapy can have beneficial effects in this area to reduce inflammation, symptoms and medication intake. Our preliminary data demonstrated an overall improvement in clinical signs and quality of life.

Key Words: Inhalation treatments, Thermalism, Upper Airways.

Introduzione

L'acqua termale rappresenta fin da tempi antichi la terapia usata per numerose patologie croniche delle vie aeree; in particolare il focus dello studio ha interessato le vie aeree superiori, relativamente a diagnosi di accesso per sinusite e rinosinusite cronica, sindrome rino-sinusobronchiale cronica, laringite cronica, rinite vasomotoria e tonsillite cronica recidivante.

Presso le Terme di Pejo (TN) l'aerosolterapia viene effettuata utilizzando l'acqua Antica Fonte, classificata come medio-minerale con residuo fisso a 180° C di 454 mg/l, bicarbonata, ferruginosa, calcio-magnesiaca. L'alto tasso di anidride carbonica disciolta (1680 mg/l) mantiene in soluzione i numerosi minerali (Fig. 1).



Parametro	Valore	Unità
Temperatura acqua al prelievo	7,7	°C
pH	5,7	
Conduttività elettrica	689	µS/cm
Residuo fisso a 180°C	454	mg/l
Anidride carbonica	CO ₂	1680 mg/l
Bicarbonati	HCO ₃	479 mg/l
Ossidabilità	O ₂	3,3 mg/l
Fluoruri	F ⁻	0,3 mg/l
Cloruri	Cl ⁻	5,2 mg/l
Bromuri	Br ⁻	< 0,1 mg/l
Nitrati	NO ₃	< 0,1 mg/l
Solfati	SO ₄	12 mg/l
Solfuri	in H ₂ S	0,03 mg/l
Ioduri	I ⁻	< 0,01 mg/l
Silicio	SiO ₂	47 mg/l
Ferro totale	Fe	24,8 mg/l
Ione ferrico	Fe ⁺⁺⁺	0,1 mg/l
Ione ferroso	Fe ⁺⁺	24,7 mg/l
Sodio	Na	33 mg/l
Potassio	K	7,2 mg/l
Litio	Li	0,207 mg/l
Calcio	Ca	68,7 mg/l
Magnesio	Mg	79 mg/l
Stronzio	Sr	0,347 mg/l
Bario	Ba	0,148 mg/l
Alluminio	Al	0,021 mg/l
Manganese	Mn	0,955 mg/l

Il residuo fisso, nelle analisi chimiche delle acque minerali, è l'indice della quantità di sostanze disciolte. Viene misurato facendo evaporare completamente il liquido a 180°C e pesando la quantità di minerali rimasti sul fondo. Più il numero è basso, più l'acqua è leggera.

Figura 1. Tabella caratteristiche chimico-fisiche acqua Antica Fonte

Ruolo interessante per il trattamento delle patologie del tratto respiratorio superiore è rappresentato dai solfuri, sottoforma di idrogeno solforato H₂S, che nell'acqua Antica Fonte è in quantità di 0,003 mg/l; il ruolo di H₂S sembra essere coinvolto in vari processi biochimici e fisiologici, in particolare "nella regolazione dell'attività mucolitica delle vie aeree e di clearance muco-ciliare, ma anche nello stress ossidativo, nella regolazione dello stato infiammatorio, della proliferazione cellulare e della regolazione dell'apoptosi" [1].

Materiali e metodi

Sulla base dei dati della letteratura e del razionale scientifico sui possibili effetti benefici della aerosolterapia nel trattamento delle affezioni croniche delle vie respiratorie superiori, abbiamo condotto uno studio preliminare os-

servazionale in 40 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, 18 femmine e 22 maschi, prima e dopo 1 ciclo di 12 sedute di aerosolterapia presso lo stabilimento termale di Pejo (TN). Ciascuna seduta prevedeva 10 minuti di inalazioni nasali e 10 minuti di aerosolterapia con mascherina o forcilla nasale.

Ogni paziente è stato valutato preliminarmente con esame obiettivo e anamnesi clinica, poi sottoposto ad un questionario di autovalutazione elaborato in ambito otorinolaringoiatrico, composto da 22 voci circa i sintomi clinici, gli elementi soggettivi legati a stati emozionali e l'impatto della patologia sulla qualità di vita. Per ogni sintomo è stato assegnato un punteggio da 0 (assenza del sintomo) a 5 (peggiore sintomo).

È stato calcolato il punteggio totale *prima* dell'inizio della terapia; dopo il ciclo di 12 cure inalatorie è stato ripetuto il questionario confrontando i punteggi totali (Fig. 2).

Cognome e nome paziente _____ Data _____
 Recapiti: Tel _____ Indirizzo mail _____
 Diagnosi AMMISSIONE _____
 Terapia prescritta: ☐ Aerosol basale ☐ Aerosol senale ☐ Aerosol lenale ☐ Doccia nasale

TU (nota medica di ammissione)
 Motivo del ritorno (domanda da sottoporre solo a coloro che hanno effettuato precedenti cicli di terapia termale)
 Riduzione astensione sintomatici ☐ sì ☐ no
 Miglioramento sintomatologico dopo ciclo terapie termali ☐ sì ☐ no
 Altro-motivo: Turismo ☐ sì ☐ no Spasmo in un effetto preventivo ☐ sì ☐ no
 Assunzione attuale farmaci sintomatici ☐ sì ☐ no

antibiotico ☐ terapia e antibiotici usati _____
 analgesici _____
 antinfiammatori _____
 antistaminici _____
 mucolitici _____
 decongestionanti _____

S.N.O.T.2 TB
 Da seguito lavoro con lista di sintomi e di conseguenze socio-economiche di non problema risolto. Vorremmo sapere di più riguardo questi problemi e la possibilità di rispondere nel modo più chiaro possibile a questa domanda. Non riteniamo questo gioco a digiuno e solo Lei è in grado di fornirci queste informazioni. Per favore da un punteggio ai suoi problemi attuali per come si sono presentati nella ultima 2 settimane. Grazie per la collaborazione

	mai	abbastanza	livi	moderati	gravi	devastanti
1. Necessità di soffrire il seno	0	1	2	3	4	5
2. Sordità	0	1	2	3	4	5
3. Secchezza nasale	0	1	2	3	4	5
4. Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5
5. Riduzione dell'olfatto e del gusto	0	1	2	3	4	5
6. Tono	0	1	2	3	4	5
7. Secchezza sottostante	0	1	2	3	4	5
8. Secchezza nasale, dense	0	1	2	3	4	5
9. Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5
10. Vertigini (sintomatiche)	0	1	2	3	4	5
11. Dolore all'orecchio	0	1	2	3	4	5
12. Dolore facciale/Pesantezza al volto	0	1	2	3	4	5
13. Difficoltà ad addormentarsi	0	1	2	3	4	5
14. Riequilibrio nasale	0	1	2	3	4	5
15. Sonno notturno poco riposante	0	1	2	3	4	5
16. Stanchezza	0	1	2	3	4	5
17. Affaticamento/Spasmo	0	1	2	3	4	5
18. Ridotta produttività	0	1	2	3	4	5
19. Ridotta concentrazione	0	1	2	3	4	5
20. Stato di frustrazione/irregolarità/irritabilità	0	1	2	3	4	5
21. Tristezza	0	1	2	3	4	5
22. Inibizione	0	1	2	3	4	5
TOTALE (ogni colonna)						
PUNTEGGIO TOTALE						

TU (nota medica fine ciclo terapie termali) Data: / / 2021 : 12 settimane cliniche _____
 Sintomatologia attivabile e rassicurante del termine (in base a sfacciatore clinico attuale, specifico) sì ☐ no ☐
 Altri effetti collaterali specifici _____
 Modifica uso farmaci sintomatici sì ☐ no ☐
 Qualità globale offerta paziente ☐ nulla ☐ discreta ☐ buona ☐ ottima
 Qualità globale tollerabilità ☐ nulla ☐ discreta ☐ buona ☐ ottima

S.N.O.T.2 TB
 Da seguito lavoro con lista di sintomi e di conseguenze socio-economiche di non problema risolto. Vorremmo sapere di più riguardo questi problemi e la possibilità di rispondere nel modo più chiaro possibile a questa domanda. Non riteniamo questo gioco a digiuno e solo Lei è in grado di fornirci queste informazioni. Per favore da un punteggio ai suoi problemi attuali per come si sono presentati nella ultima 2 settimane. Grazie per la collaborazione

	mai	abbastanza	livi	moderati	gravi	devastanti
1. Necessità di soffrire il seno	0	1	2	3	4	5
2. Sordità	0	1	2	3	4	5
3. Secchezza nasale	0	1	2	3	4	5
4. Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5
5. Riduzione dell'olfatto e del gusto	0	1	2	3	4	5
6. Tono	0	1	2	3	4	5
7. Secchezza sottostante	0	1	2	3	4	5
8. Secchezza nasale, dense	0	1	2	3	4	5
9. Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5
10. Vertigini (sintomatiche)	0	1	2	3	4	5
11. Dolore all'orecchio	0	1	2	3	4	5
12. Dolore facciale/Pesantezza al volto	0	1	2	3	4	5
13. Difficoltà ad addormentarsi	0	1	2	3	4	5
14. Riequilibrio nasale	0	1	2	3	4	5
15. Sonno notturno poco riposante	0	1	2	3	4	5
16. Stanchezza	0	1	2	3	4	5
17. Affaticamento/Spasmo	0	1	2	3	4	5
18. Ridotta produttività	0	1	2	3	4	5
19. Ridotta concentrazione	0	1	2	3	4	5
20. Stato di frustrazione/irregolarità/irritabilità	0	1	2	3	4	5
21. Tristezza	0	1	2	3	4	5
22. Inibizione	0	1	2	3	4	5
TOTALE (ogni colonna)						
PUNTEGGIO TOTALE						

Figura 2. Fac simile Questionario

Risultati

Su 40 pazienti sottoposti a cura termale abbiamo rilevato una complessiva riduzione della sintomatologia in 32 casi (80%), peggioramento dei sintomi in 3 casi (7,5%) e risultato invariato in 5 casi (12,5%). I valori più significativamente migliorati sono stati *ostruzione nasale* e *secrezioni nasali*. Nessuno dei pazienti trattati ha interrotto la terapia termale che è stata ottimamente tollerata senza alcun effetto avverso (Fig. 3).

Risultato dopo 1 ciclo di cure inalatorie

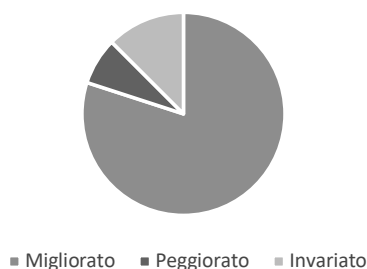


Figura 3. Grafico dei risultati

Discussione

Il questionario elaborato è uno strumento semplice che permette al paziente di autovalutare il grado di miglioramento o peggioramento globale, oltre che a fornire indicazioni sui singoli parametri. In generale affermiamo che i risultati sono coerenti alla letteratura precedente, che dimostra il ruolo anti-infiammatorio dell'acqua termale sulle vie aeree superiori, come afferma lo studio del 2018 condotto da Neri M., Sansone L., Pietrasanta L., Kisialiou et al. su 183 pazienti in età geriatrica trattati con cure inalatorie a base di acqua termale per sinusite cronica e rinite cronica "l'inalazione nasale con acqua termale usata per ridurre i sintomi, l'infiammazione e l'assunzione di farmaci ha rivelato un forte aumento dell'espressione del gene CXCR4 mediante incremento della proteina CXCR4, enfatizzando il ruolo dei geni che attivano la riparazione dei tessuti e le vie infiammatorie" [2].

Un altro lavoro condotto a Salsomaggiore Terme (PR) nel 2008 rivela il ruolo delle ac-

que termali nel migliorare il trasporto mucociliare nel contesto della rinosinusite cronica con o senza polipi nasali: il gruppo di studio è stato trattato con l'acqua termale di Salsomaggiore sotto forma di spray nasale e il gruppo di controllo è stato trattato con soluzione salina. Sono state osservate differenze significative tra il gruppo di studio e quello di controllo per quanto riguarda l'esame obiettivo (aspetto della mucosa nasale e croste) e l'analisi strumentale (valori rinomanometrici e tempi di trasporto mucociliare). La citologia nasale (cellule epiteliali e caliciformi, neutrofili, eosinofili, batteri) è migliorata in entrambi i gruppi [3].

L'infiammazione è uno dei fattori determinanti nella patogenesi delle patologie respiratorie croniche delle vie aeree superiori e "i meccanismi alla base del ripristino del biofilm mucosale sono complessi. Dalle specie di solfuro presenti in queste acque, l'idrogeno solforato (H₂S) si distingue poiché gli enzimi correlati all'H₂S (ad es. cistationina β-sintasi e cistationina γ-liasi) hanno proprietà mucolitiche, antiossidanti, antinfiammatorie e ruoli antibatterici, contribuendo così all'omeostasi dell'epitelio delle vie aeree" [1].

Un ulteriore studio del 2016 condotto da Magrone T., Galantino M., Di Bitonto et al. supporta il ruolo delle cure termali nella regolazione dell'espressione genica delle citochine infiammatorie a livello delle vie aeree superiori. L'inalazione di acqua termale è in grado di modulare la risposta immunitaria sistemica negli anziani e nei giovani pazienti, "riducendo così la produzione eccessiva di citochine Th1 e Th2 correlate. Inoltre i livelli aumentati di IL-21 (un induttore delle cellule Th17) e di IL-17 possono essere interpretati come un meccanismo protettivo, che probabilmente porta al reclutamento di neutrofili" [4].

Conclusioni

Le cure termali trovano molteplici applicazioni nell'ambito della medicina preventiva. I precedenti e attuali dati risultano promettenti. Mancano ulteriori studi controllati per cui si rendono necessarie ulteriori ricerche per misurare con maggiore precisione l'efficacia in

questo specifico settore. Il supporto di evidenze scientifiche permetterebbe una giusta introduzione per indicazioni terapeutiche nel trattamento ma soprattutto nella prevenzione delle affezioni respiratorie delle vie aeree superiori.

Bibliografia

1. Viegas J., Esteves A.F., Cardoso et al. *Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases*. *Frontiers in Public Health*, 2019.
2. Neri M., Sansone L., Pietrasanta et al. *Gene and protein expression of CXCR4 in adult and elderly patients with chronic rhinitis, pharyngitis or sinusitis undergoing thermal water nasal inhalations*. *Immunity & Ageing*, 2018.
3. Passali D., Lauriello M., Passali G.C. et al. *Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusial pathologies*, 2008.
4. Magrone T., Galantino M., Di Bitonto et al. *Effects of thermal water inhalation in chronic upper respiratory tract infections in elderly and young patients*. *Immunity & Ageing*, 2016.

Termalismo a Comano, la ricerca continua: il trattamento termale è efficace in numerose patologie perché riequilibra il microbiota umano intestinale e cutaneo. Quale il ruolo del microbiota termale?

Thermalism in Comano, the research continues:
The thermal treatment is effective in numerous pathologies
because it rebalances the intestinal and skin human microbiota.
What is the role of the thermal microbiota?

Mario Cristofolini¹, Emanuele Clò²

¹ *Presidente Istituto G.B. Mattei per la ricerca termale*

² *Direttore sanitario Terme Comano*

Riassunto: Le prove empiriche sull'efficacia dell'acqua termale di Comano risalgono all'epoca romana. Le Terme di Comano sono oggi un centro riconosciuto in tutta Europa per il trattamento delle patologie dermatologiche. L'acqua oligominerale bicarbonato calcio magnesica di Comano ha un'azione antinfiammatoria, proprietà lenitive, rigeneranti e immunomodulanti documentate. La ricerca scientifica in ambito termale è un punto fondamentale promosso dall'Istituto G.B. Mattei in collaborazione con importanti realtà italiane (CIBIO dell'Università di Trento e l'Università di Pavia). Sono stati pubblicati ottantotto studi su riviste scientifiche che evidenziano come le cure termali consentano importanti miglioramenti clinici nella psoriasi e nelle dermatiti. La ricerca a Comano si è focalizzata sullo studio del microbioma: quello umano, in particolare intestinale e della cute, e quello caratteristico dell'acqua di Comano. Il futuro della ricerca prospetta sviluppi molto interessanti nella terapia termale delle malattie cutanee, sindrome metabolica ed altre.

Parole chiave: terme, microbiota umano, microbiota termale, terapia psoriasi, terapia dermatite atopica.

Abstract: The empirical proof of the efficacy of Comano thermal water goes back to the Roman Empire. The centre is now considered a centre of excellence in Europe for the treatment of dermatological pathologies. The calcium-magnesium-bicarbonate water has an anti-inflammatory action and soothing, regenerating and immunomodulating scientifically documented properties. The scientific research is a key point promoted by Institute G.B. Mattei in collaboration with important Italian realities (CIBIO – University of Trento and the University of Pavia). The research Institute has published 88 publications that underline that the thermal cures allow documented clinical improvements in psoriasis and dermatitis. Comano's research is also particularly interested in the study of the microbiome: the human microbiome, especially the skin- and intestinal one, and the microbiota of Comano thermal water. The future of research predicts very interesting developments in the thermal therapy for dermatological pathologies, the metabolic syndrome, and other fields.

Key Words: Thermal baths, human microbiota, thermal microbiota, psoriasis therapy, atopic dermatitis therapy.

Introduzione. L'acqua termale di Comano

Le prove empiriche sull'efficacia dell'acqua termale di Comano per le patologie dermatologiche di principale interesse risalgono all'epoca romana. Si trova successivamente traccia del suo utilizzo da parte della popolazione locale anche durante il Medioevo e il Rinascimento.

Il reale sfruttamento della sorgente termale a scopo curativo inizia però all'inizio dell'Ottocento, quando il notaio Giovanni Battista Mattei, filantropo di Campo Lomaso, acquista il fondo dove si trovava la sorgente. Alla sua morte la proprietà viene lasciata in eredità ai poveri della valle e successivamente affidata ai cinque comuni delle Giudicarie Esteriori.

I primi scritti scientifici risalgono al 1926 [1-3].

Le Terme di Comano sono oggi un centro termale conosciuto in tutta Europa per trattamento delle patologie dermatologiche, tra cui psoriasi, dermatiti ed eczemi. Centro che si è evoluto e modernizzato fino ad essere considerato un centro d'eccellenza per la cura della pelle [4].

L'acqua oligominerale bicarbonato calcio magnesica, che sgorga naturalmente dalle Dolomiti di Brenta a ventisette gradi, ha un'azione antinfiammatoria importante che si affianca alle proprietà lenitive, rigeneranti e immunomodulanti scientificamente documentate. L'acqua termale viene quotidianamente utilizzata in balneoterapia per attenuare i principali sintomi delle malattie dermatologiche come desquamazione, prurito ed arrossamento. Al termine del ciclo di cura si assiste, nella quasi totalità dei casi, ad un miglioramento delle condizioni patologiche della cute per le patologie sopra citate.

Il Metodo Comano.

Un approccio completo orientato alla cura e al benessere

La filosofia delle Terme di Comano è un vero e proprio metodo che unisce il termalismo tradizionale, la natura del parco circostante, l'esperienza medica di un team multidisciplinare di specialisti e la ricerca scientifica. La ricerca, punto fondamentale tra i valori dell'azienda consorziale, è promossa dall'Istituto G.B. Mattei per la ricerca termale in collaborazione con importanti realtà italiane, tra cui il Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata - CIBIO dell'Università di Trento e l'Istituto di Chirurgia Plastica dell'Università degli Studi di Pavia, la clinica Dermatologica dell'Università di Verona, l'IDI di Roma e altre cliniche Universitarie.

Ricerca in medicina termale a Comano

Le cure svolte alle terme devono essere supportate adeguatamente e con continuità da studi e ricerche pubblicate su riviste internazionali

o nelle linee guida delle società scientifiche con l'obiettivo di affermare sempre di più l'efficacia della terapia termale come scienza medica.

Le Terme di Comano stanno percorrendo da anni la strada della validazione medico-scientifica, sono infatti le prime tra i centri termali italiani per quantità di investimenti in ricerca e sviluppo.

Ad oggi, l'Istituto di ricerca G.B. Mattei ha pubblicato ottantotto studi su riviste impattate che evidenziano, a più riprese, come le cure termali consentano miglioramenti clinici documentati caratterizzati da un numero esiguo di effetti collaterali. Le ricerche mostrano inoltre come queste terapie possano sia essere prescritte da sole che affiancate, con ottimi risultati, alle cure tradizionali.

La terapia termale modula la risposta immunitaria

È stato dimostrato con numerose ricerche che la terapia termale è efficace nelle malattie cutanee causate da disfunzione immunitarie (come psoriasi e dermatiti) [5].

Per la **PSORIASI** la terapia termale è efficace e i risultati sono ancora più evidenti se viene associata alla fototerapia selettiva [6-9].

Ed è utile in tutte le fasi della malattia, da lieve a grave, e può essere praticata anche durante la terapia sistemica. Inoltre, oltre al miglioramento clinico favorisce notevolmente la Qualità della vita [10-14].

Per la **DERMATITE ATOPICA**, uno studio caso controllo balneoterapia VS corticosteroidi ha dimostrato che la terapia termale riduce di più il numero e la durata delle riacutizzazioni anche a distanza di quattro mesi [15].

Altri studi hanno dimostrato la validità della "cura Comano" nella dermatite atopica che consiste nei bagni di acqua termali ed applicazione con emollienti entro tre minuti. I risultati sono particolarmente evidenti nei bambini più piccoli e nelle forme più gravi [16, 17]. Infine è stato pubblicato uno studio sul Comano-Score che consente ai genitori la valutazione della malattia da riferire al medico curante [18].

Merito di questi studi è aver ottenuto l'inserimento della terapia termale nelle linee guida

nazionali per la gestione della dermatite atopica [19-21].

Ulteriori studi realizzati in collaborazione con la clinica di Chirurgia Plastica dell'Università di Pavia hanno dimostrato che la terapia termale di Comano ha **un'azione rigeneratrice** importante su lesioni cutanee come abrasioni e ustioni superiore all'utilizzo di soluzione fisiologica o garze medicate [22-27].

Il microbiota termale

Uno studio caso-controllo ha dimostrato che i risultati favorevoli ottenuti con la terapia termale a Comano nella psoriasi e nella dermatite atopica non si ottengono utilizzando acque analoghe sotto il profilo chimico-fisico ma trattate per la potabilizzazione (cloro) [28, 29]. Inoltre alcuni studi realizzati dal dipartimento di Anatomia dell'Università di Verona su culture cellulari di cheratinociti psoriasici hanno dimostrato che l'aggiunta dell'acqua di Comano riduce la produzione di citochine proinfiammatorie, il che non si verifica aggiungendo acqua pura [30-32].

Questo ha fatto pensare sul ruolo dei microrganismi presenti nell'acqua termale naturale che è priva di patogeni ma non batteriologicamente pura [33].

Inoltre fonti termali francesi che utilizzano acqua termale molto simile per composizione a quella di Comano, come Avène e Roche Posay hanno dimostrato la presenza di microrganismi quali rispettivamente *Aquaphilus Dolomiae* e *Vitrescilla Filiformis* che presentano attività antifiammatorie ed immunomodulanti [34, 35].

La ricerca eseguita da CIBIO sulle acque di Comano con tecniche metagenomiche ha permesso di individuare oltre cento ceppi di microrganismi in gran parte sconosciuti.

Questi sono stati coltivati e su essi sono stati effettuati saggi di attività antifiammatoria: alla fine è stato selezionato il microrganismo **Mesorhizobium Comanense** che verrà utilizzato nella formulazione delle creme di Comano. [36, 37].

Il microbiota umano (intestinale e cutaneo)

La ricerca a Comano si è anche particolarmente interessata dello studio del microbiota umano, ovvero di quei trilioni di microrganismi che contribuiscono alla nostra salute, addestrandolo anche il nostro sistema immunitario.

L'equilibrio del **microbiota intestinale** è fondamentale: la mancanza della sua biodiversità può essere causata da diete scorrette, stress, antibiotici, inquinamento, ed è fonte di numerose patologie quali Sindrome Metabolica, malattia dell'apparato digerente, nervose, autoimmuni, obesità, diabete, alcuni tumori, e nel caso di patologie cutanee la psoriasi ed altre dermatiti.

Importante per le malattie della pelle è il **microbiota della cute**, che in salute presenta una notevole biodiversità, che risulta mancare nelle dermatiti, psoriasi in primis [38-40].

In un cluster di cinquantasette pazienti che hanno partecipato ad uno degli studi alle Terme di Comano, è stato infatti dimostrato come, dopo la balneoterapia, il 70% dei pazienti siano migliorati e la composizione del microbioma cutaneo si sia arricchita di specie commensali come *Corynebacterium* sp. e *Staphylococcus epidermidis*.

Nel corso dell'indagine, sono state identificate specie batteriche associate ad un mancato miglioramento delle lesioni PSO (es. *Massilia* sp.) ed è inoltre stata notata durante la balneoterapia una variazione del microbioma fecale corrispondente ad un aumento dei batteri precedentemente associati alla salute metabolica, tra cui *Roseburia hominis* [41].

Prospettive di sviluppo futuro

Il futuro della ricerca prospetta sviluppi molto interessanti in diversi ambiti approfondendo gli studi finora realizzati. Dal rapporto e grado di influenza che il microbiota dell'acqua può avere con quello cutaneo ed intestinale nelle malattie dermatologiche e nella sindrome metabolica, all'utilizzo della terapia idropinica con attività probiotica e allo sviluppo di nuovi prodotti lisati contenenti *Mesorhizobium*.

Conclusione

La ricerca scientifica: è necessaria alla medicina termale per accreditarne il ruolo di terapia complementare e non alternativa ed è l'unica via per inserire le cure termali nelle linee guida terapeutiche per patologie a carattere cronico degenerativo, e in particolare per le più comuni malattie della pelle.

Ma per questo servono alle terme alleanze e coinvolgimento con società scientifiche ed enti di ricerca per un nuovo atteggiamento culturale.

Bibliografia

1. Cristofolini G.: *L'acqua termale nella cura delle malattie cutanee*. Atti III Congr. Soc. Dermatologica 3 Venezie Arti Grafiche Tridentum 6/12/1926.
2. Cristofolini G.: *Esperienze dell'impiego delle acque di Comano in dermatologia* Atti Congresso Medico Terme di Comano 22/06/1947.
3. Cristofolini M., Dipietrantoni F.: L'acqua di Comano e la sua efficacia nella cura delle malattie cutanee. *Termalismo e sicurezza sociale*. 2,4,1968.
4. Pozzo G.: Considerazione sull'azione terapeutica delle acque termali di Comano in dermatologia. *G. Ital. Dermatol.* 3:122, 1961.
5. Maccarone M.C., Magno G., Solimene U., Scannu A., Massiero S.: *From in vitro research to real life studies: an extensive narrative review of the effects of balneotherapy on human immune response Sport Sciences for Health*. 20:5, 2021.
6. Peroni A., Gisondi P., Zanoni M., Girolomoni G.: Balneo therapy for chronic plaque psoriasis at Comano SPA in Trentino Italy. *Dermatol. Ther.* 21:531-8, 2008.
7. Tasin L., Galbiati G., Urbani F., Zumiani G., Cristofolini M.: Fotobalneoterapia a Comano: nuova proposta terapeutica per la psoriasi. *Rivista Medica Trentina*. 1:4, 1985.
8. Zumiani G., Zanoni M., Lobrutto R., Cristofolini P., Tasin L.: Balneophototherapy, with the thermal water of Comano treatment of psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 122:4, 1989.
9. Demicheli P., Armani B., Tettamanti G., Violetti S., Cristofolini M.: Studio sull'efficacia e sulla qualità della vita in pazienti affetti da psoriasi lieve o moderata trattati con balneoterapia e balneofototerapia termale. *J. Plastic Dermatology* 11-2,2015.
10. Tabolli S., Calza A., Di Pietro C., Sampogna F., Abeni D.: Quality of life of psoriasis patients before and after Balneo-or balneophototherapy. *Yonsen Medical Journal*. 20:215, 2009.
11. Lora V., Gisondi P., Calza A., Zanoni M., Girolomoni G.: Efficacy of a single educative intervention in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 219:316-21, 2009.
12. Pagliarello C., Calza A., Armani E., Di Pietro C., Tabolli S.: Effectiveness of an empowerment-based intervention for psoriasis among patients attending a medical spa. *Eur J Dermatol.* 21:62-6, 2011.
13. Pagliarello C., Calza A., Di Pietro C., Tabolli S.: Self-reported psoriasis severity and quality of life assessment at Comano spa. *Eur J. Dermatol.* 22:111-6, 2012.
14. Gisondi P., Farina S., Giordano MV., Zanoni M., Girolomoni G.: Attitude to treatment of patients with psoriasis attending spa center - *G Ital Dermatologia Venereol.* 147 (5):483-9. 2012.
15. Farina S., Gisondi P., Zanoni M., Pace M., Rizzoli L., Baldo E.: Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano Spa in Trentino. *Italy Dermatolog Treat.* 22: 366, 2011.
16. Geat D., Giovannini M., Barlocco G., Pertile R., Farina S., Pace M., Filippeschi C., Girolomoni G., Cristofolini M., Baldo E.: Characteristics associated with clinical response to Comano thermal spring water balneotherapy in pediatric patients with atopic dermatitis. *Italian J. of Pediatrics*. 47 91: 2021.
17. Geat D., Giovannini M., Barlocco G., Pertile R., Pace M., Mori F., Novembre E., Girolomoni G., Cristofolini M., Baldo E.: Assessing patients' characteristics and treatment patterns among children with atopic dermatitis. *Ital. J. Pediatrics*. 16:47:912, 2021.
18. Giovannini M., Geat D., Barlocco G., Pertile R., Filippeschi C., Novembre L., Cristofolini M., Baldo E.: A caregiver-reported global severity assessment in pediatric atopic eczema: the Comano score. *Italian J. of Pediatrics*. 46:50, 2020.
19. Galli E., Ricci G., Baldo E.: Consensus Conference in Clinical Management of Pediatric Dermatitis. *Ital. J. Pediatric*. 2,42,26,2016.
20. European dermatology forum guideline for treatment of Atopic Dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 24:1, 2018.
21. Position paper sulla gestione della dermatite atopica medio-grave. Allegato n. 1. *Rivista Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica*. N. 1, 2021.

22. Faga A., Nicoletti G., Gregotti C., Finotti V., Nitto A., Goglio L.: Effects of Thermal water on skin regeneration. *Int. J. Mol. Med.* 29 (5):732-40, 2012.
23. Nicoletti G., Corbella M., Jaber O., Marone P., Scevola D., Faga A.: Non-Pathogenic microflora of a spring water with regenerative properties. *Biomedical Reports.* 7:24, 2015.
24. Pellegatta T., Saler M., Bonfanti V., Nicoletti G., Faga A.: Novel perspective on the role of human microbiota in regenerative medicine and surgery (Review). *Biomedical Reports.* 5:519-24, 2016.
25. Nicoletti G., Saler M., Pelegatta T., Malovini A., Faga A., Scalise A., Riva R.: Effects of a Spring Water on human skin fibroblast in vitro cultures preliminary Results. *Acta Vulnologica.* 14:4, 2016.
26. Nicoletti G., Saler M., Pelegatta T., Tresoldi M., Bonfanti V., Malovini A., Faga A., Scalise A., Riva R.: Ex vivo regenerative effects of a spring water. *Medical reports.* 7, 508:514, 2017.
27. Nicoletti G., Saler M., Tresoldi M., Faga A., Benedet M., Cristofolini M.: A regenerative effects of spring water derived bacterial lysates in human skin fibroblast in vitro cultures: preliminary. *Journal of International Medical Research.* 47:11 57-77, 2019.
28. Zumiani G., Zanon M., Agostini G.: Valutazione dell'efficacia dell'acqua della fonte termale di Comano vs acqua di acquedotto nella cura della psoriasi Gior. *Ital. Dermatol. Venereol.* 135:259-263, 2000.
29. Zumiani G., Zanon M., Agostini G.: Valutazione dell'efficacia dell'acqua della fonte termale di Comano vs acqua di acquedotto nella cura della dermatite atopica e delle dermatiti eczematose Gior. *Ital. Dermatol. Venereol.* 136:34-8, 2000.
30. Chiarani A., Dal Pra I., Pacchiana R., Menapace L., Zumiani G., Zanon M., Armato U.: Comano's (Trentino) thermal water interferes with the expression and secretion of VEGF-A protein isoforms by cultured human psoriatic keratinocytes: a potential mechanism of its anti-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.* 18:17-25, 2006.
31. Chiarani A., Dal Pra I., Pacchiana R., Zumiani G., Zanon M., Armato U.: Comano's (Trentino) thermal water interferes with IL-6 production and secretion and with cytokeratin-16 expression by cultured human psoriatic keratinocytes: further potential mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.* 18:1073-9, 2006.
32. Dal Pra I., Chiarani A., Pacchiana R., Zumiani G., Zanon M., Armato U.: Comano's (Trentino) thermal water interferes with TNF-alpha expression and IL-8 production and secretion by cultured human psoriatic keratinocytes: yet other mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.* 19:373-9, 2007.
33. Pedron R., Esposito A., Cozza W., Paolazzi M., Cristofolini M., Segata N., Jousson O.: Microbiome characterization of alpine water springs for human consumption reveals site- and usage-specific microbial signatures. *Frontiers in Microbiology, section Aquatic Microbiology.* 5:10, 2022.
34. Mahe Y., Perez M.G., Tacheau C., Fanchon C., Martino R., Rousset F., Seite S.: A new vitreoscilla filiformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway Clinical. *Cosmetic and Investigational Dermatology.* 6:191-6, 2013.
35. Aries M.F., Pigeon H.H., Vaissière C., Delga H., Caruana A., Lévêque M., Bourrain M., Ravard Helffer K., Chol B., Nguyen T., Bessou-Touya S., Castex-Rizzi N.: Immunomodulatory, anti-inflammatory, Anti-pruritus and tolerogenic activities induced by l-modulia an *Aquaphilus dolomiae* culture extract in atopic dermatitis pharmacology models. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 9: 421-434, 2016.
36. Pedron R., Esposito A., Bianconi I., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Cristofolini M., Segata N., Jousson O.: Genomic and metagenomic insights into the microbial community of a therma spring. *Microbiome.* 1:8, 2019.
37. Pedron R., Luchi E., Albiac M.A., Di Cagno R., Catorci D., Esposito A., Bianconi I., Losa D., Cristofolini M., Guella G., Jousson O.: Mesorhizobium comanense sp. nov., isolated from groundwater. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 71:12, 2021.
38. Martin R.: *Skin Microbiome in Patients With Psoriasis Before and After Balneotherapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay J. Drugs Dermatol.* 14(12):1400-1405, 2015.
39. Ferretti P., Farina S., Tett A., Cristofolini M., Girolomoni G., Segata N.: Experimental metagenomics for studying the skin microbiome. *Experimental Dermatology.* 25:211-19, 2017.

40. Tett A., Pasolli E., Farina S., Truong D.T., Asnicar F., Zolfo M., Jousson O., De Sanctis V., Bertorelli R., Girolomoni G., Cristofolini M., Segata N.: Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 22,3,14, 2017.
41. Manara S., Masetti G., Beghini F., Armanini F., Cristofolini M., Segata N.: Modulation of the psoriasis-associated microbiome with thermal water at Comano Terme 73. Atti int Scietific Cong FEMTEC Castel San Pietro Terme 3, 6-11 2022.

La terapia idropinica termale alla luce delle nuove conoscenze in microbiologia

Thermal hydropinic therapy in the light of new knowledge in microbiology

Claudio Marcotulli

Terme di Montecatini

Riassunto: Le nuove conoscenze in Microbiologia ci impongono un approfondimento di ricerca del meccanismo di azione delle acque termali usate nella terapia idropinica. La rivoluzione introdotta dalla scoperta del microbiota ha aperto scenari diversi anche nell'ambito della crenoterapia. Verranno riassunti i principali concetti e le possibili applicazioni in campo medico idrologico sulla base delle evidenze disponibili.

Parole chiave: microbioma, terapia termale, idropinoterapia.

Abstract: The new knowledge in Microbiology requires us to carry out an in-depth research of the mechanism of action of the thermal waters used in hydropinic therapy. The revolution introduced by the discovery of the microbiota has opened up different scenarios also in the field of crenotherapy. The main concepts and possible applications in the hydrological medical field will be summarized on the basis of the available evidence.

Key Words: microbiome, spa therapy, hydropinic therapy.

Introduzione

Le nuove conoscenze in Microbiologia ci impongono un approfondimento di ricerca del meccanismo di azione delle acque termali usate nella terapia idropinica.

Lo H.M.P. (Human Microbiome Project), iniziativa dei National Institutes of Health statunitensi nata con il fine di identificare e caratterizzare i microrganismi ed il loro rapporto con lo stato di salute e di malattia dell'uomo, iniziata nel 2008 e terminata nel 2013, ha innescato quella che possiamo interpretare come una vera e propria rivoluzione in ambito microbiologico [1].

Il riconoscimento della presenza del nostro corpo di un esercito di microrganismi che fin dal 2015 è stata considerata alla stregua di vero e proprio organo ha dato vita a tutta una serie di ricerche che hanno avuto e potranno avere interessanti sviluppi sul futuro della medicina. Una delle più importanti è il contributo dato dai microbi alla genetica dell'uomo. Il Micro-

bioma (la componente genetica delle cellule del microbiota) fornisce all'essere umano il 99% di tutta la sua genetica.

Si può ben dire a questo punto che l'uomo possiede due genomi, uno, fisso e immutabile, che viene tramandato dai genitori attraverso i cromosomi umani; l'altro, molto più dinamico, che si acquisisce dai microbi che abitano il nostro corpo.

Quest'ultima affermazione si porta dietro alcune conseguenze, la prima delle quali è una rivalutazione della realtà simbiotica tra l'uomo e i suoi batteri, con il passaggio da un concetto di parassitismo a uno di mutualismo, ma quello che sembra più interessante da un punto di vista terapeutico, è la possibilità che una buona genetica possa essere compromessa da un cattivo microbioma e, al contrario, che un buon microbioma possa, entro certi limiti, compensare una cattiva genetica [2,3].

Tutto quello che oggi sappiamo sul microbiota lo dobbiamo all'impulso dato alla ricerca dalla genomica e dalla tecnologia ad essa

associata. Dalle vecchie “colture cellulari” che costituivano l'unica strategia per individuare e “contare” le specie batteriche, si è passati alla genomica, che comunque fino a 10 anni fa costituiva ancora una tecnica sperimentale e costosissima (uno studio del microbiota intestinale poteva costare fino a 10.000 dollari). Attualmente si esegue un sequenziamento genomico in cui si va alla ricerca di un singolo gene dell'RNA batterico che non esiste sulle cellule umane, precisamente il gene 16sRNA. La particolarità sta nel fatto che ogni singolo batterio ha un suo specifico gene 16 sRNA che lo rappresenta in modo caratteristico, è una sorta di impronta digitale o carta di identità [4].

Oggi il test del microbiota ha raggiunto costi decisamente accessibili e questo ci permette di avere a disposizione uno strumento molto utile alla ricerca e in grado di fornirci numerose valutazioni sul microbiota, una delle quali, tra le più importanti, è la valutazione della presenza e del grado di disbiosi. Se si fa riferimento all'intestino: per eubiosi si intende una situazione di equilibrio qualitativo e quantitativo delle specie batteriche presenti nel nostro microbiota. Per disbiosi invece si intende una alterazione quantitativa e qualitativa, nel senso di una diminuzione, delle specie che compongono la flora intestinale [5,6].

Per capire l'importanza di una diagnosi di disbiosi dobbiamo ricordare che l'eubiosi del microbiota è fondamentale perché esso riesca a collaborare con il nostro organismo per tutta una serie di funzioni importanti, in primo luogo l'omeostasi del metabolismo energetico e la strutturazione del sistema immunitario, ma anche per tutta una serie di attività che vanno dalla sintesi di vitamine, al controllo del ricambio osseo, alla metabolizzazione di farmaci, allo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, alla modificazione delle funzioni del sistema nervoso, etc. [7].

In presenza di disbiosi una o più di queste funzioni possono entrare in crisi ed in effetti sono centinaia ormai gli studi che mettono in relazione la disbiosi con le malattie metaboliche, con le malattie degenerative, soprattutto neurologiche, con la performance atletica e, soprattutto con le malattie infiammatorie locali o sistemiche. Quindi è estremamente importante

avere a disposizione un test che, in modo scientifico, possa diagnosticare la presenza e il grado di disbiosi. E il test del microbiota intestinale risponde a queste esigenze. Ci sono varie tipologie di test, la diagnosi di disbiosi si fa valutando il grado di biodiversità, che risulta inversamente proporzionale all'entità della disbiosi.

A questo punto sono necessarie alcune precisazioni:

- La disbiosi intestinale non rappresenta, di per sé, una condizione patologica, quanto piuttosto un fattore predisponente o un cofattore di tutta una serie di patologie ad essa associate.
- Esistono individui che presentano un quadro di disbiosi in assenza di diagnosi di patologia esplicita.
- È opinione, della comunità scientifica che studia il microbioma, che questi individui (con disbiosi ma senza patologia esplicita) si trovino in uno stato di salute apparente e potrebbero (il condizionale è d'obbligo) sviluppare, prima o poi, patologie infiammatorie locali o sistemiche.
- È evidente che se tale teoria si dimostrasse vera, la diagnosi e la cura della disbiosi diventerebbe un caposaldo della medicina del nuovo millennio [8-11].

Terapia idropinica termale e possibile influenza sul microbiota e mucosa associata

Si parla di acque termali che hanno il loro campo di azione sull'apparato digestivo.

Le motivazioni di tale approfondimento poggiano su due constatazioni e altrettante ipotesi:

- Molte malattie del tratto gastrointestinale sia funzionali (IBS) che organiche (IBD) sono caratterizzate da cambiamenti nella composizione del microbiota.
- Tre sono i gruppi che dominano il microbiota intestinale: Bacterioidetes, Firmicutes, Actinobacteria; diverse variazioni nelle loro rappresentazioni quantitative sono state associate a malattie gastrointestinali.
- L'uso clinico della manipolazione microbica potrebbe essere utilizzato come audiuvante alle terapie classiche.

- Con la conoscenza del metagenoma del microbiota intestinale umano è ora possibile monitorare le variazioni del microbiota dopo il trattamento termale.

Risultanze in letteratura

In un lavoro del 2003 gli Autori hanno effettuato uno studio su pazienti affetti da IBD nei quali si è constatata in tutti la presenza di una disbiosi generalizzata e soprattutto che questa disbiosi era caratterizzata da una riduzione della qualità e quantità della flora batterica [12].

Due studi, uno del 2016 (Lee D., Hong J.H.) e uno del 2020 (Said H., Kaunitz J.D.) mettono in evidenza l'importanza dei bicarbonati (elemento frequentemente presente nelle acque termali) nel mantenere una efficace protezione della parete del tratto digerente e nel riparare le cellule intestinali [13,14].

Un lavoro condotto su una sorgente termale ungherese (Pozsgai G., Benkő R. et al.), contenente acque con acido solfidrico, ha dimostrato la capacità di quest'acqua di svolgere un'attività antinfiammatoria su una popolazione di topi in cui era stata indotta una colite mediante DSS (sodio destrano solfato) [15].

Gasbarrini G., Candelli M. et al, in un lavoro del 2006, molto conosciuto in gastroenterologia e medicina termale e importante soprattutto per il numero di pazienti studiati (più di 7000) di cui la metà circa (3872) affetti da dispepsia funzionale e l'altra metà (3609) da IBS (tutti i pazienti avevano frequentato 18 stabilimenti termali italiani) hanno riscontrato nella maggior parte dei casi una riduzione dei sintomi principali dopo il primo e il secondo ciclo termale [16].

Nel 2015 uno studio effettuato su una sorgente termale giapponese caratterizzata da acque ricche di bicarbonati, ha dimostrato che queste acque hanno determinato, su soggetti sani una riduzione dei controlli glicemici, una modificazione del metaboloma nei campioni di sangue e un aumento del contenuto fecale di determinati batteri [17].

Nel 2019, le acque termali di Avenne usate in dermatologia, sono state oggetto di uno studio che ha evidenziato che esse hanno un effetto

immunomodulatore dimostrato dalla limitazione della capacità delle cellule dendritiche di stimolare risposte cellulari di tipo Th1 e Th2 e dalla limitazione della loro maturazione e produzione di IL12 e IL23 [18].

E veniamo al lavoro apparso sull'International Journal of Molecular sciences nel maggio del 2021.

È uno studio francese sull'azione di due acque minerali naturali (l'acqua solfato – carbonica – ferruginosa delle sorgenti termali di Chatel – Guyon e l'acqua bicarbonata di Vichy) per valutare gli effetti benefici di queste acque su colture di cellule epiteliali intestinali e sull'infiammazione intestinale in topi con colite indotta da stimolazione batterica o DSS [19].

Risultati

- Effetto inibitorio delle acque minerali sulla secrezione indotta di IL8 (colture di cellule epiteliali intestinali umane)
- Riduzione della gravità della colite indotta nei topi mediante DSS, valutata con indice dell'attività della malattia (DAI).
- Valutazione dei livelli fecali di Lcn-2-fecale (un marker dell'infiammazione intestinale).
- Modulazione del Microbiota: modificazione della diversità con aumento dei Firmicutes e riduzione dei Bacterioides e Proteobacteria, segno dell'instaurazione di un microbiota meno colitogeno.

Conclusioni

- Il Microbiota associato alla mucosa intestinale è disturbato nei casi di infiammazione ed è responsabile della cronicità dei disturbi intestinali durante l'infiammazione intestinale nei pazienti con IBD e IBS.
- L'acqua minerale sembra avere un impatto sull'immunità intestinale e sembra esercitare proprietà antinfiammatorie.
- Le acque minerali termali hanno la capacità di favorire una composizione del microbiota intestinale meno colitogena.
- Il meccanismo di azione potrebbe essere il ripristino di un microbiota più equilibrato

associato alla mucosa, come evidenziato da un aumento dell'abbondanza di batteri benefici e immunomodulatori (*Lactobacillus* e SFB) e una diminuzione di batteri patobionti (*Bacteroidetes* e *Proteobacteria*).

Bibliografia

- Human Genome Project, cfr. [http:// web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml/](http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml/).
- Hooper L.V., Macpherson A.J. et al., Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273.
- Cho I., Blaser M.J. The Human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 13 (4), 2012, pp. 260-270.
- M.G.I. Langille, J. Zaneveld, C. Huttenhower. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nature Biotechnology*. 2013; 31: 814-821.
- A.W. Walker, J.D. Sanderson, L. Petrovska, Hight – throughput clone library analysis of the mucosa – associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non – inflamed regions of the intestine in IBD. *BMC Microbiology*. 10 January 2011.
- S. Michail, M. Durbin, A. Stolfi, E. Wine. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm. bowel. disease*. 2012 Oct; 18(10): 1799-1808.
- Yung Kyung Lee and Sarkis K. Mazmanian, Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010 Dec 24; 330 (6012): 1768-1773.
- WA Walker – the Microbiota in gastrointestinal pathophysiology, Elsevier, 2017.
- M. Levy, A.A. Kolodziejczyk, C.A. Thais, E. Elinav. Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2017 Apr;17(4):219-232.
- Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015 Feb 2;26:26191.
- C.P. Tamboli, C. Neut, P. Desreumaux, J.F. Colombel. *Dysbiosis IBD. Gut.* 2004 Jan;53(1): 1-4.
- Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G et al. Alterations of the Dominant Faecal Bacterial Groups in Patients with Crohn's Disease of the Colon. *Gut.* 2003;52:237-242.
- Lee D., Hong J.H. The Fundamental Role of Bicarbonate Transporters and Associated Carbonic Anhydrase Enzymes in Maintaining Ion and pH Homeostasis in Non-Secretory Organs. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:900-908.
- Said H., Kaunitz J.D. Gastrointestinal Defense Mechanisms. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016;32:461-466.
- Pozsgai G., Benkó R., Barthó L., Horváth K., Pintér E. Thermal Spring Water Drinking Attenuates Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Colitis in Mice. *Inflammopharmacology*. 2015; 23:57-64.
- Gasbarrini G., Candelli M., Graziosetto R.-G., Coccheri S., Di Iorio F., Nappi G. Evaluation of Thermal Water in Patients with Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Accompanying Constipation. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 2556-2562.
- Murakami S., Goto Y., Ito K., et al. The Consumption of Bicarbonate – Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2015; 2015: 824395.
- Eliasse Y., Galliano M.-F., Redoules D., Espinosa E. Effect of Thermal Spring Water on Human Dendritic Cell Inflammatory Response. *J. Inflamm. Res.* 2019; 12: 181-194.
- N. Barnich, M. Rodrigues, P. Sauvanet et al. Beneficial Effects of Natural Mineral Waters on Intestinal Inflammation and the Mucosa-Associated Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4336.

La psoriasi e i mezzi di cura termali: evidenze scientifiche

Psoriasis and thermal treatments: scientific evidences

Giammarco Granieri¹, Alessandra Michelucci¹, Flavia Manzo Margiotta¹,
Valentina Dini¹, Marco Romanelli¹

¹ Clinica Dermatologica, Università di Pisa

Riassunto: Sin dall'antichità le proprietà curative delle acque termali sono state sfruttate in medicina ed in particolare esse sono dovute alla combinazione delle loro caratteristiche chimiche, fisiche e microbiologiche. Soprattutto in campo dermatologico esse consentono di svolgere un'azione mirata nella cura di disturbi cutanei infiammatori cronici come la psoriasi.

In tutto il mondo sono diversi gli stabilimenti termali che sfruttano le proprietà delle loro sorgenti nella terapia del paziente psoriasico e le moderne ricerche si sono soffermate sui meccanismi fisiopatologici su cui vanno ad agire in sinergia: il calore, l'azione meccanica, l'azione immuno-modulatoria e gli elementi chimici disciolti. Le specifiche acque termali consentono in alcuni casi una clearance completa della cute del paziente mentre in altri casi possono essere sfruttate come coadiuvanti ai trattamenti classici consentendo una riduzione della dose e dunque una diminuzione degli effetti avversi. In questa review abbiamo cercato di riportare le principali acque termali suddividendole in base alla localizzazione geografica soffermandoci, in particolare, sul panorama europeo ed italiano.

Parole chiave: termalismo, psoriasi, balneoterapia, fangoterapia.

Abstract: Since ancient times the healing properties of thermal spring waters have been exploited in medicine and they are due to the combination of their chemical, physical and microbiological characteristics. Especially in the field of dermatology they allow for targeted action in the treatment of chronic inflammatory skin disorders such as psoriasis.

There are several spas around the world that exploit the properties of their waters in the therapy of the psoriatic patient, and modern research has focused on the pathophysiological mechanisms on which they act synergistically: heat, mechanical action, immuno-modulatory action and dissolved chemical elements. The specific thermal waters allow in some cases a complete clearance of the patient's skin while in other cases they can be exploited as adjuvants to classic treatments allowing a reduction in dose and thus a decrease in adverse effects. In this review we have tried to report on the main thermal waters, dividing them according to geographical location, dwelling on the European and Italian panorama.

Key Words: thermalism, psoriasis, balneotherapy, mud therapy.

Introduzione

Le proprietà curative delle acque termali sono riconosciute fin dall'antichità, soprattutto in ambito dermatologico. Nell'antica Grecia, i bagni pubblici e le sorgenti naturali erano luoghi sacri; secondo la mitologia, Ercole, dopo aver compiuto le sue fatiche, si immerse nelle sorgenti delle Termopili per recuperare le forze. Sarà poi con gli antichi romani che nacque una vera e propria cultura delle acque termali e del loro utilizzo in ambito medico

con la diffusione a macchia d'olio dei famosi stabilimenti termali, alcuni dei quali ancora in funzione.

Le diverse acque termali si possono distinguere per numerosi parametri, tra i principali vi è la temperatura che le distingue in "fredde" (<20°C), "ipotermali" (20-30°C), "termali" (30-40°C) o "ipertermali" (>40°C).

In base alla percentuale di composti chimici (bicarbonato, solfato, solfuro, cloruro, arsenico) si classificano in;

- Acque bicarbonatiche (>600 mg/L)

- Acque carbonatiche (>300 mg/L)
- Acque solfate (>200 mg/L)
- Acque sulfuree (>1 mg/L)
- Acque arsenico-ferruginose (>1 mg/L)
- Acque salsobromiodiche (>1 g/L)
- Acque saline o clorurosodiche (>200 mg/L)
- Acque radioattive (>1 nC/L)

In base al residuo fisso a 180°C si distinguono:

- Molto povere in contenuto minerale (residuo fisso inferiore a 50 mg/L)
- Povere di contenuto minerale (residuo fisso 50–500 mg/L)
- A medio contenuto minerale (residuo fisso 500–1500 mg/L)
- Ricche di contenuto minerale (residuo fisso superiore a 1,5 g/L)

Gli effetti terapeutici delle acque termali sono dovuti alla combinazione delle loro caratteristiche chimiche, fisiche e microbiologiche. Ciò garantisce un'azione mirata nei confronti di disturbi cutanei infiammatori cronici, tra cui psoriasi e dermatite atopica.

L'immersione in diverse fonti di acqua termale ottiene effetti differenti: acque fredde e ipotermiche diminuiscono la funzione metabolica locale, l'edema locale e la conduzione nervosa, garantendo un effetto anestetico locale. La stimolazione termica da fonti più calde provoca vasodilatazione, potenzia la circolazione sanguigna e riduce i livelli di pressione nel sangue. L'ipertermia ha anche importanti effetti sul sistema immunitario locale, sulla flora microbica e sull'attività enzimatica.

L'aumento del calore produce inoltre un aumento di estensibilità dei tessuti con alta concentrazione di collagene.

Da studi in vitro si evince come la cessione di calore all'organismo a seguito dell'immersione in acque termali e ipertermali, coadiuvato dall'irradiazione con sorgenti di UV-A e UV-B (naturali e artificiali) sia in grado di promuovere il rilascio di una serie di mediatori immunomodulatori come la β -endorfina, l'encefalina e l'irisina [1]. In particolare, la β -endorfina e l'encefalina influenzano la percezione del dolore e regolano la proliferazione delle cellule immunitarie.

Le sedute di terapia termale aumentano il flusso sanguigno locale attraverso la dilatazione dei capillari nei plessi cutanei superficiali,

diminuendo la concentrazione di fibrinogeno ed apportando molecole antiossidanti a livello del tessuto lesionale.

Nel termalismo uno degli elementi cardine noto fin dall'antichità per le sue proprietà benefiche nella cura delle patologie cutanee e artropatiche è senza dubbio lo zolfo, di cui sono ricche le acque sulfuree. Esse sono acque minerali in cui lo zolfo è presente nella sua forma bivalente (S^{--})

L'idrogeno solforato è l'elemento attivo di questa categoria di sorgenti; se non è presente come tale esso si forma per dissociazione dei composti chimici preesistenti ($Na_2S + H_2CO_3 \leftrightarrow H_2S + NaCO_3$).

L'idrogeno solforato può essere presente sia come H_2S sia in forma ionica, secondo il seguente equilibrio regolato dalla presenza di HCO_3^- e dal pH della soluzione ($H_2S \leftrightarrow H^+ + HS^-$).

Le acque sulfuree, a seconda del pH, presentano azione cheratoplastica (ambiente acido) o cheratolitica (ambiente alcalino) sullo strato corneo a causa dell'azione sul doppio legame $S=S$ della cistina; presentano inoltre un'azione antimicrobica, di regolazione del microcircolo capillare (eritema), di regolazione dell'innervazione (prurito) e di regolazione del ricambio locale.

Quando presente in forma di gas idrogeno solforato (H_2S) esso è capace di penetrare nella cute riducendo la proliferazione dei linfociti T, inibendo la crescita dei cheratinociti, riducendo l'adesione cellulare ed impedendo la funzione dell'IL-8 [2].

Termalismo e psoriasi

La psoriasi (dal greco $\psi\omicron\rho\rho\acute{\iota}\alpha\varsigma$ - psōríasis, "condizione di prurito") è una malattia infiammatoria cronica sistemica che affligge almeno 100 milioni di persone nel mondo, senza differenza in base al sesso, caratterizzata da un disordine di crescita ed attività dei cheratinociti.

Tale disordine presenta un picco di incidenza bimodale, sebbene tutte le età possano esserne affette, e può presentarsi in differenti manifestazioni cliniche.

La psoriasi è caratterizzata dalla comparsa di chiazze ipercheratosiche, infiltrate, arrossate e

desquamanti, talvolta sanguinanti. La patologia privilegia le superfici estensorie degli arti ed in generale le zone cutanee sottoposte a pressione o movimento.

Le lesioni psoriasiche possono risultare dolorose, pruriginose o ipersensibili, e possono limitare la funzionalità della parte interessata e comparire a seguito di un trauma (fenomeno di Koebner o isomorfismo reattivo). La psoriasi è causata da un disordine nell'attivazione del sistema immunitario che induce un'iperproliferazione dei cheratinociti.

L'uso empirico delle fonti termali è stato applicato in numerosi campi della medicina ed in particolare della dermatologia grazie ai noti effetti antinfiammatori. Senza dubbio una delle patologie che ha beneficiato maggiormente delle cure termali è la psoriasi, sia cutanea che artropatica [20].

Sin dall'1800 la balneoterapia (BT), prima in Europa e poi negli Stati Uniti, ha avuto sempre maggiore diffusione. Essa prevede l'immersione del paziente in bagni di acqua termale (TSW), in vasche o in piscine.

Il ruolo della medicina termale nelle cure delle patologie infiammatorie ed in particolare della psoriasi è stato analizzato da diversi studi pubblicati che hanno fornito il razionale scientifico dell'applicazione del termalismo in pazienti con malattie infiammatorie della cute verificandone il ruolo antiinfiammatorio e immunomodulatore.

Al giorno d'oggi conosciamo molti degli attori principali che intervengono in questo processo infiammatorio e disponiamo di farmaci all'avanguardia che non sono tuttavia scevri da effetti collaterali.

La balneoterapia talvolta viene associata alla fototerapia (balneofototerapia) per il noto effetto immunomodulatore della luce solare così da sfruttare la sinergia tra i due trattamenti ed avere un effetto additivo.

La crenoterapia è uno fra i più antichi metodi di trattamento della medicina naturale. Si serve dell'acqua in varie forme, a varie temperature che inducono effetti differenti sul corpo. Il suo impiego nei pazienti psoriasici presenta diversi vantaggi: si tratta di un trattamento alternativo (durante le pause terapeutiche dai farmaci tradizionali) o adiuvante, che si è mostrato efficace

nella riduzione dei parametri clinici, della sintomatologia del prurito e dell'infiammazione. Presenta inoltre effetti avversi cutanei minimi, quali irritazione e prurito, evitando di interferire con le comorbidità metaboliche del paziente e con altri farmaci. Tuttavia, si tratta di un trattamento applicabile solo ad un determinato numero di pazienti e i cui effetti benefici, che cominciano ad evidenziarsi dopo 3-4 settimane, si rilevano comunque limitati nel tempo.

Le principali controindicazioni al suo utilizzo sono rappresentate da: infezione acuta (batterica, micotica), tubercolosi attiva, neoplasie cutanee, ipertensione arteriosa non controllata, aritmie cardiache, psoriasi pustolosa, psoriasi eritrodermica, psoriasi guttata eruttiva post streptococcica.

Lo zolfo è in grado di inibire in modo dose-dipendente la proliferazione delle cellule T e la produzione di citochine come l'interleuchina (IL)-2, IL-8, IL-23, IL-17 e l'interferone (IFN)- γ . Esso inoltre ostacola la crescita e l'adesione dei cheratinociti, inibendo la segnalazione della proteina chinasi attivata dal mitocondrio [6, 18].

Lo zolfo intravascolare nei pazienti psoriasici è presente in minore quantità rispetto all'individuo sano, spiegando in tal modo il maggiore assorbimento transcutaneo di acqua sulfurea.

Darlenki et al hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della balneoterapia con acque ricche in zolfo e bicarbonati in combinazione con l'applicazione di emollienti in pazienti con psoriasi a placche di grado lieve e moderato.

I pazienti sono stati sottoposti a idroterapia mediante docce filiformi, idromassaggio e bagni per 12 giorni consecutivi e hanno applicato balsami con estratti di *Aquaphilus dolomiae* ed alla fine dello studio hanno ottenuto risultati statisticamente significativi ($p=0,02$) in termini di riduzione di prurito, e riduzione di PASI.

Studi sul trattamento con acque sulfuree hanno evidenziato un aumento della concentrazione ematica della somatostatina, che agisce da immunoregolatore paracrino ed autocrino nei confronti delle cellule coinvolte nell'infiammazione (linfociti T, B, cellule di Langerhans...) e regola, infine, la produzione di citochine proinfiammatorie, portando alla riduzione significativa del PASI nei pazienti psoriasici.

Khalilzadeh et al., hanno analizzato gli effetti delle fonti termali più ricche di minerali nel ridurre l'enzima elastasi dei leucociti umani e il fattore di crescita trasformante β (TGF- β) aumentato nei pazienti psoriasici) [2].

L'acqua salata riduce l'ipercheratosi e lo stato infiammatorio della cute, migliora il microcircolo, regola i processi immunitari, aumenta l'attività dei mastociti e la produzione di citochine e diminuisce l'incidenza della malattia. Le acque con una maggiore concentrazione salina producono una migliore idratazione e sono più confortevoli sulla pelle la soluzione salina concentrata rimuove l'enzima elastasi leucocitaria umana, coinvolto nella psoriasi e aumenta la sensibilità dei tessuti cutanei alla luce, promuovendo così la risposta alla fototerapia.

Oltre a tutte le proprietà antiinfiammatorie, le acque con elevate concentrazione di sali minerali hanno effetto decappante che può preparare le placche a trattamenti farmacologici successivi.

Una prospettiva mondiale

Trattando di termalismo nella cura della psoriasi non possiamo non menzionare le note proprietà del Mar Morto dove il connubio tra talassoterapia ed elioterapia garantisce la massima espressione delle cure termali applicate alle patologie cutanee. Quattro variabili contribuiscono alle qualità balneologiche del Mar Morto: atmosferiche, solari, chimiche e termiche.

Il Mar Morto presenta caratteristiche geografiche uniche al mondo: esso è situato a circa 400 metri sotto il livello del mare, presenta una delle più alte concentrazioni di sali e minerali di qualsiasi bacino idrico naturale (10 volte superiore all'acqua dell'oceano) tanto che l'immersione totale in queste acque è pressoché impossibile. Il Mar Morto è alimentato dal fiume Giordano, dove l'acqua dolce proveniente dai monti Moabian (Giordania) discesa in piccoli torrenti erode, scioglie e trasporta i sali contenuti in sabbia, suolo e rocce creando fanghi estremamente ricchi in sali minerali.

Nelle sue acque sono disciolti 21 minerali, 12 dei quali non ritrovabili altrove [27].

Le condizioni atmosferiche della regione del Mar Morto includono basse precipitazioni, cieli quasi privi di nuvole per circa 330 giorni all'anno, alte temperature, bassa umidità e pressione barometrica molto alta che garantisce un'ossigenazione dell'aria superiore del 10% rispetto al mare ed una bassa concentrazione di pollini. Il contenuto di sale del Mar Morto è di 350 g/L rispetto ai 40 g/L di altri oceani e la salinità aumenta nelle zone più profonde di questo mare.²

Inoltre, grazie alla sua bassa altitudine, la luce ultravioletta del sole viene attenuata, contribuendo ad un livello di radiazioni complessivamente basso e ad un rapporto più alto tra raggi UVA (320-400 nm) e raggi UVB (290-320 nm).

L'alto tasso di evaporazione e l'elevato contenuto di sale e di minerali del Mar Morto creano un aerosol ricco in magnesio, calcio, potassio e bromo sopra il bacino idrico, filtrando ulteriormente i raggi UV più corti. L'acqua e i fanghi del Mar Morto hanno una salinità estremamente elevata e contengono solfuri, microrganismi, alghe e altri materiali bioattivi che possono contribuire al loro effetto terapeutico.

I regimi di balneoterapia per la psoriasi sono molto variabili e prevedono l'immersione in bagni di TSW per durate variabili; tuttavia, l'immersione in soluzioni ad alta concentrazione salina è spesso sconsigliata nelle fasi iniziali del trattamento e nei pazienti in stadio attivo di malattia, a causa del prurito e del bruciore che l'acqua salata può provocare.

I regimi possono anche includere la fototerapia sincrona o asincrona attraverso l'esposizione alla luce solare naturale o a lampade UV artificiali. L'esposizione alla luce naturale del sole è solitamente consigliata con incrementi di 10-30 minuti due volte al giorno, al mattino e nel tardo pomeriggio, fino ad un massimo di 6-7 ore totali al giorno.

La durata totale della balneofototerapia nel Mar Morto suggerita per il trattamento della psoriasi è di 4 settimane.

L'uso di farmaci sistemici e topici, eccetto gli emollienti, dovrebbe essere evitato durante il trattamento [1].

Un altro componente del Mar Morto è il suo "fango nero" (ricco di sostanze organiche), noto anche come "catrame bituminoso". L'ef-

fetto terapeutico del fango del Mar Morto è legato al suo alto contenuto di minerali e alla sua capacità di trattenere il calore per molte ore, stimolando così la circolazione sanguigna e eliminando le cellule epidermiche morte.

L'inalazione di bromuri, noti per essere dei forti sedativi, migliora la condizione dei pazienti con psoriasi, soprattutto di quelli la cui malattia psoriasica è fenotipicamente stress-correlata. La possibilità che i minerali del Mar Morto penetrino nella cute del paziente psoriasico è stata suggerita dall'aumento significativo di quattro ioni – bromo, rubidio, calcio e zinco – nel siero dei soggetti trattati con un'immersione quotidiana nel Mar Morto per 4 settimane. Il livello di bromo nel siero dopo un soggiorno di 4 settimane nel Mar Morto aumenta fino a quattro volte rispetto al livello basale. Esso entra nella circolazione e negli organi interni anche attraverso l'assorbimento cutaneo e orale ma modalità principale di assorbimento è la via inalatoria.

Gli effetti chimici della terapia termale del Mar Morto sono stati dimostrati in diversi studi sia in vivo che in vitro ed hanno evidenziato come l'aumento dei livelli di minerali possa svolgere un ruolo nella proliferazione e differenziazione cellulare.

Le sorgenti di acqua sulfurea sono sparse in tutto il mondo e non sono diffuse solo nella medicina Occidentale ma hanno molto rilievo anche nella medicina persiana. In Iran, ad esempio, vi sono diverse fonti termali come la sorgente termale di Mamasani (Abgandu) con alte concentrazioni di zolfo.

Sulle proprietà di quest'acqua sono stati effettuati diversi studi che hanno evidenziato l'efficacia nel trattamento di diverse patologie cutanee ed in particolare hanno mostrato una soppressione delle citochine IL-23 e IL-17A, che rappresentano il target terapeutico dei più moderni ed efficaci farmaci attualmente disponibili contro la psoriasi [5, 20].

Altro luogo noto per la balneoterapia della malattia psoriasica da menzionare è la sorgente termale di Kangal, che si trova a 14 km a nord di Kangal, una piccola città nei pressi di Sivas, in Turchia. Le sorgenti termali sono composte da cinque piscine. La temperatura media dell'acqua è di 35°C e il pH è di 7,8.

Nelle piscine delle sorgenti, nonostante l'alta temperatura dell'acqua, vivono due diverse tipologie di pesci. I pesci si nutrono delle squame del paziente psoriasico, aumentando l'efficacia dei raggi UV e creando un effetto psicologico positivo.

Altri fattori contribuiscono all'effetto terapeutico delle sorgenti termali di Kangal, come gli ingredienti chimici del centro termale – selenio, magnesio e bicarbonato – e l'effetto Jacuzzi delle piscine.

Una prospettiva Europea

Oltre questi centri famosi per la cura della malattia psoriasica nel mondo, vi sono innumerevoli centri termali adibiti alla cura delle malattie cutanee, dislocati in tutta Europa.

In letteratura sono presenti diversi studi incentrati sulla dimostrazione del beneficio legato ad una combinazione fra balneoterapia e trattamenti tradizionali.

Golusin et al. hanno studiato gli effetti delle acque termali sulla malattia psoriasica in 60 pazienti divisi in 2 gruppi, il primo trattato con acque minerali, peloidi e calcipotriolo alle Terme di Rusanda (Serbia); il secondo trattato solo con calcipotriolo.

Dopo 3 settimane, il primo gruppo ha mostrato una riduzione del punteggio PASI del 59,45%, contro il 39,34% del secondo gruppo, dimostrando l'efficacia terapeutica ($p < 0,05$) della terapia di combinazione con calcipotriolo, acque minerali e peloidi rispetto alla monoterapia con calcipotriolo.

In Europa, i bagni nella Laguna Blu, uno specifico bacino geotermico in Islanda, sono noti da molti anni per i loro effetti benefici sulla cute dei pazienti psoriasici. La Laguna Blu costituisce dunque un fenomeno biologico unico in essa è presente una salamoia geotermica molto ricca di sali minerali.

La composizione chimica delle acque della Laguna è complessa e comprende elementi e composti come monossido di silicio, sodio, calcio, potassio e cloro, con una temperatura media di 37 °C; il pH medio è 7,5 e il contenuto di sale è del 2,5%.

L'acqua della laguna ha un colore bianco-

bluastro unico, causato dalle particelle di silice che diffondono intensamente la luce. Nella Laguna Blu si notano alcune differenze rispetto alla solita talassoterapia UV. La salamoia di silice e i minerali della laguna sono unici e non si trovano in altre zone del mondo. Parte della silice presente nell'acqua forma particelle colloidali che precipitano sul fondo della laguna generando uno strato di morbido fango bianco. Il fango di silice ha un effetto abrasivo quando viene strofinato sulle placche di psoriasi. Le condizioni della laguna potrebbero fornire un ambiente favorevole alla vita di diversi organismi, ma la flora naturale è scarsa. Le alghe dominanti sono le alghe blu-verdi note come *Leptolyngbya erebi var thermalis*, che crescono molto rapidamente nell'acqua calda della laguna. Bisogna inoltre ricordare che il periodo di luce solare naturale in Islanda è di per sé molto breve, pertanto sarà la combinazione dell'esposizione ai raggi UVB con la balneoterapia ad avere i principali effetti benefici sulla psoriasi.

Uno studio del 1992 ha evidenziato come un trattamento balneoterapico di un'ora, tre volte al giorno per tre settimane sia capace di indurre un decremento significativo del PASI da 16,1 a 10,8 dopo una settimana e a 8,1 dopo tre settimane.

Sempre in Europa sono stati effettuati studi sulle proprietà benefiche delle acque di Jagoda in Bulgaria ($T=42,9^{\circ}\text{C}$) leggermente mineralizzate (556,34 mg/L) ricche in solfato, bicarbonati, sodio, potassio e HSiO .

La Francia è senza dubbio famosa per i suoi stabilimenti termali conosciuti in tutto il mondo.

La Roche-Posay, piccola città nel centro della Francia, è il centro termale per malattie dermatologiche più grande al mondo. La Roche-Posay è un'acqua ricca di selenio (0,053 mg/L) che contiene bicarbonato, calcio, silicato, magnesio e stronzio ed è famosa per le sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti.

Oltre alla più nota azione antiproliferativa e antiossidanti gli effetti delle cure termali si riflettono anche sul microbioma cutaneo.

Uno studio ha voluto indagare i cambiamenti della microflora cutanea utilizzando la balneoterapia con acqua termale ricca in selenio de La Roche-Posay ed effettuando esami microbiologici su cute affetta e non affetta. È emerso

che la composizione tassonomica delle comunità microbiche cutanee tra cute sana e cute lesionale dei pazienti psoriasici dopo 3 settimane di balneoterapia presenta livelli significativamente aumentati del genere *Xanthomonas* e, in misura minore, del genere *Corynebacterium*. Le *Xanthomonadaceae* appartengono al phylum dei *Proteobacteria* e sono note per la loro funzione cheratolitica. Un aumento di concentrazione è correlato ad un miglioramento clinico della psoriasi. Uno studio condotto su 92 pazienti con psoriasi moderata ha riscontrato una riduzione significativa del PASI del 47% dopo tre settimane di balneoterapia a La Roche-Posay, con l'8% dei pazienti completamente liberi da malattia e il 48% che migliorava di oltre il 50%.

L'efficacia della balneoterapia per la psoriasi è ulteriormente sottolineata da altri studi randomizzati e controllati [6].

In particolare, la monoterapia giornaliera con acqua termale salina di Salies de Béarn ($[\text{Na}]=250 \text{ g/L}$; $[\text{Mg}]=980 \text{ mg/L}$) cinque giorni alla settimana per 3 settimane è stata in grado di ridurre il punteggio PASI del 29%.

Anche l'idroterapia con l'acqua termale di Avène è stata studiata ampiamente sia in vivo che in vitro nel trattamento delle dermatosi, tra cui la psoriasi.

È stato dimostrato che l'acqua termale di Avène riduce la quantità di IL-6 o TNF prodotta dal sistema immunitario, inibendo fortemente la produzione di IL-12 e IL-23, e favorendo la produzione di IL-10 [1].

Alcuni studi sulle acque termali degli stabilimenti francesi hanno dimostrato la loro azione su popolazioni di fibroblasti, mastociti e linfociti T, in particolare è stato osservato un parziale passaggio da un profilo di citochine Th2 a Th1, offrendo un razionale per il trattamento della psoriasi e della dermatite atopica.

Una prospettiva italiana

In Italia, fra le più note fonti termali, si annovera quella di Levico e Vetriolo (Regione Trentino, Italia settentrionale) [6].

È stato ipotizzato che le acque arsenicali-feruginose della fonte possano indurre l'apoptosi

dei cheratinociti nelle lesioni psoriasiche; consentendo effetti terapeutici anche senza l'uso contemporaneo della fototerapia [1]. L'acqua arsenicale-ferruginosa di questa regione (pH 1,6, con un'alta concentrazione di ferro e solfato e tracce di arsenico) si è dimostrata in grado di produrre una riduzione del PASI significativa in 34 pazienti con psoriasi lieve-moderata con impacchi giornalieri di acqua termale di 20 minuti per 12 giorni consecutivi.

Lo studio ha fornito una valutazione dei parametri clinici come eritema, infiltrazione e desquamazione; una valutazione istopatologica dei tessuti prelevati ed una valutazione immunoistochimica per identificare una possibile down-regulation della molecole coinvolte nella proliferazione cheratinocitaria [11].

Risultati simili sono stati riportati anche da studi effettuati nell'Isola di Ischia, in Italia, in cui bagni e fanghi termali hanno ridotto il PASI da 10 a 6 in 18 pazienti dopo 4 settimane di terapia.

Le terme di Comano, in Trentino, Italia sono senza dubbio uno dei principali stabilimenti termali in Italia.

A Comano sgorga un'acqua oligometallica a 27°C con pH di 7,5-7,6 con disciolti diversi microelementi in particolare calcio e magnesio.

Diversi studi in vitro hanno dimostrato che esponendo cheratinociti psoriasici in coltura a queste acque si abbia una riduzione significativa dell'espressione e della secrezione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-A), delle isoforme di IL-6 e IL-8, del fattore di necrosi tumorale TNF- α e della citocheratina-16 (CK-16).

Pertanto, la BT alle Terme di Comano può essere efficace nella psoriasi riducendo il livello di diverse citochine e chemochine coinvolte nella patogenesi della malattia.

Un precedente studio randomizzato, in doppio cieco, ha dimostrato una maggiore efficacia della balneoterapia con l'acqua di Comano rispetto alla balneoterapia effettuata con acqua del rubinetto.

Peroni et al. hanno evidenziato come un trattamento di BT di una o due settimane sia stato in grado di ridurre significativamente il punteggio PASI ($11,54 \pm 2,76\%$ e $13,5\% \pm 23,1\%$) in 77 pazienti con psoriasi da lieve a grave.

Gli autori hanno riportato risultati promettenti anche per quanto riguarda la percezione della qualità della vita da parte dei pazienti stessi.

Dobbiamo poi menzionare il ruolo dell'acqua salso-solfata della fonte termale Leopoldina (Montecatini, Toscana, Italia). Uno studio ha valutato gli effetti antinfiammatori della sorgente termale sulla cute di soggetti psoriasici, mettendola a confronto con acqua bidistillata: tutti i soggetti immergevano il braccio destro in acqua termale Leopoldina alla sua temperatura naturale di origine (27,2 °C) per 30 minuti, 2 volte al giorno, ed il braccio sinistro in acqua bidistillata per 30 minuti a una temperatura costante di 27 °C. Entrambe le braccia sono state esposte al sole dopo ogni immersione per 60 minuti e sono state trattate localmente con creme contenenti vaselina.

Il trattamento è durato 4 settimane ed è stato ben tollerato da tutti i soggetti. La risposta al trattamento è stata valutata mediante l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index) modificato, mentre la morfologia cellulare delle lesioni è stata valutata tramite biopsie cutanee.

Il punteggio medio di miglioramento del PASI per il braccio trattato con acqua termale Leopoldina è stato dell'85,9%, mentre il braccio trattato con acqua bidistillata ha mostrato un miglioramento del 50,5%.

Studi immuno-istologici hanno descritto differenze significative tra i campioni cutanei prelevati 4 settimane dopo il trattamento e quelli prelevati prima del trattamento con l'acqua termale Leopoldina. Si sono registrate diminuzioni significative del numero di linfociti T CD4+ e CD8+ epidermici e delle cellule di Langerhans CD1a+, così come una diminuzione dell'espressione dei cheratinociti epidermici, della molecola di adesione intercellulare-1 e dell'interleuchina-8.

Conclusioni

Possiamo concludere che le acque termali, grazie alle loro proprietà chimiche, fisiche e microbiologiche rappresentino un'importante arma terapeutica a nostra disposizione nella gestione delle malattie infiammatorie croniche ed in particolare della gestione della psoriasi.

La loro utilità nella cura della psoriasi è nota da millenni; tuttavia, ancora numerosi studi sono necessari per consentire il corretto embricamento e la formulazione di linee guida terapeutiche standardizzate per la gestione terapeutica del paziente psoriasico.

Bibliografia

- Huang A., Seité S., Adar T. The use of balneo-therapy in dermatology. *Clin. Dermatol.* 2018 May-Jun;36(3):363-368. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.010. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29908578.
- Khalilzadeh S., Shirbeigi L., Naghizadeh A., Mehriardestani M., Shamohammadi S., Tabbarai M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis: Perspectives of Persian and conventional medicine. *Dermatol. Ther.* 2019 Jul;32(4):e12969. doi: 10.1111/dth.12969. Epub 2019 May 29. PMID: 31099439.
- Jackson R. Waters and spas in the classical world. *Med. Hist. Suppl.* 1990;(10):1-13. doi: 10.1017/s0025727300070952. PMID: 11622585; PMCID: PMC2557448.
- Valeriani F., Margarucci L.M., Romano Spica V. Recreational use of spa thermal waters: Criticisms and perspectives for innovative treatments. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018, 15, 2675.
- Hamidizadeh N., Simaeetabar S., Handjani F., Ranjbar S., Moghadam M.G., Parvizi M.M. Composition of minerals and trace elements at Mamasani thermal source: A possible preventive treatment for some skin diseases. *J. Educ. Health Promot.* 2017, 6, 110.
- Cacciapuoti S., Luciano M.A., Megna M., Annunziata M.C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., Fabbrocini G. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020 Sep 22;9(9):3047. doi: 10.3390/jcm9093047. PMID: 32971735; PMCID: PMC7563194.
- Mooventhan A., Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014, 6, 199.
- Ježová D., Vigaš M., Tatar P., Juřcovicová J., Palat M. Rise in plasma β -endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm. Metab. Res.* 1985, 17, 693-694.
- Sacerdote P., Gaspani L., Panerai A.E. Role of beta-endorphin in the modulation of immune responses: Perspectives in autoimmune diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, 493, 137-142.
- Nissen J.B., Avrach W.W., Hansen E.S., Stengaard-Pedersen K., Kragballe K. Increased levels of enkephalin following natural sunlight (combined with salt water bathing at the Dead Sea) and ultraviolet A irradiation. *Br. J. Dermatol.* 1998, 139, 1012-1019.
- Borroni G., Brazzelli V., Fornara L., Rosso R., Paulli M., Tinelli C., Ciocca O. Clinical, pathological and immunohistochemical effects of arsenical-ferruginous spa waters on mild-to-moderate psoriatic lesions: A randomized placebo-controlled study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013, 26, 495-501.
- Aydin S., Aydin S., Kuloglum T., Yilmaz M., Kalayci M., Sahin I., Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides.* 2013, 50, 13-18.
- Qiu Y., Zhu Y., Jia W., Chen S., Meng Q. Spa adjuvant therapy improves diabetic lower extremity arterial disease. *Complement. Ther. Med.* 2014, 22, 655-661.
- Bajgai J., Fadriquela A., Ara J., Begum R., Ahmed M.F., Kim C.S., Kim S.K., Shim K.Y., Lee K.J. Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017, 17, 481.
- Olah M., Koncz A., Feher J., Kamanczhey J., Olah C., Nagy G., Bender T. The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity) a randomized, controlled follow-up study. *Contemp. Clin. Trials.* 2011, 32, 793-801.
- Valitutti S., Castellino F., & Musiani P. (1990). Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. *Annals of Allergy.* 65(6), 463-468.
- Gobbi G., Ricci F., Malinverno C., Carubbi C., Pambianco M., Panfilis G., & Mirandola P. (2009). Hydrogen sulfide impairs keratinocyte cell growth and adhesion inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling. *Laboratory Investigation.* 89(9), 994-1006. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.61>

18. Mirandola P., Gobbi G., Micheloni C., Vaccarezza M., Di Marcantonio D., Ruscitti F., Vitale M. (2011). Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signaling. *Laboratory Investigation*. 91(8), 1188-1194. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.76>
19. Boros M., Kemény A., Sebok B., Bagoly T., Perkecz A., Petoházi Z., & Pintér E. (2013). Sulphurous medicinal waters increase somatostatin release: It is a possible mechanism of anti-inflammatory effect of balneotherapy in psoriasis. *European Journal of Integrative Medicine*. 5 (2), 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.09.005>
20. Gisondi P., Del Giglio M., Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 16;18(11):2427.
21. Mease P.J., Armstrong A.W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014 Mar;74(4):423-41.
22. Alinaghi F., Calov M., Kristensen L.E., Gladman D.D., Coates L.C., Jullien D., Gottlieb A.B., Gisondi P., Wu J.J., Thyssen J.P., Egeberg A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19.
23. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 8;19(1):179.
24. Léauté-Labrèze C., Saillour F., Chêne G., Cazenave C., Luxey-Bellocq M.L., Sanciaume C., Toussaint J.F., Taïeb A. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: lessons from the Salies de Béarn randomized study. *Arch. Dermatol*. 2001 Aug;137(8):1035-9.
25. *Manuale di Medicina Termale*. Agostini G. Archimedita. Torino, 2000, seconda edizione.
26. Lee Y.B., Lee J.Y., Lee H.J., Yun S.T., Lee J.T., Kim H.J., Kim J.W. Immunomodulatory effects of balneotherapy with hae-un-dae thermal water on imiquimod-induced psoriasis-like murine model. *Ann. Dermatol*. 2014, 26, 221-230.
27. Rodrigues L., Ekundi V.E., Florenzano J., Cerqueira A.R., Soares A.G., Schmidt T.P., Santos K.T., Teixeira S.A., Ribela M.T.C.P., Rodrigues S.F., et al. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharmacol. Res*. 2017, 115, 255-266.
28. Darlenski R., Bogdanov I., Kacheva M., Zheleva D., Demerdjieva Z., Hristakieva E., Fluhr J.W., Tsankov N. Disease severity, patient-reported outcomes and skin hydration improve during balneotherapy with hydrocarbonate- and sulphur-rich water of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2021 Mar;35(3):e196-e198. doi: 10.1111/jdv.16908. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32869298.
29. Gálvez Galve J.J., Peiró P.S., Lucas M.O., Torres A.H., Gil E.S., & Pérez M.B. (2012). Quality of life and assessment after local application of sulphurous water in the home environment in patients with psoriasis vulgaris: A randomised placebo-controlled pilot study. *European Journal of Integrative Medicine*. 4(2), e213-e218. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.01.001>
30. Soroka Y., Ma'or Z., Leshem Y., Verochovsky L., Neuman R., Brégégère F.M., Milner Y. Aged keratinocyte phenotyping: morphology, biochemical markers and effects of Dead Sea minerals. *Exp. Gerontol*. 2008 Oct;43(10):947-57. doi: 10.1016/j.exger.2008.08.003. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18761079.
31. Dawe R.S., Yule S., Cameron H., Moseley H., Ibbotson S.H., & Ferguson J. (2005). A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 153(3), 613-619. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06663.x>
32. Bacle I., Meges S., Lauze C., Macleod P., & Dupuy P. (1999). Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *International Journal of Dermatology*. 38(10), 784-786. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00789.x>
33. Riyaz N., Arakkal F.R. Spa therapy in dermatology. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2011 Mar-Apr;77(2):128-34. doi: 10.4103/0378-6323.77450. PMID: 21393940
34. Golusin Z., Jovanović M., Magda N., Stojanović S., Matić M., Petrović A. Effects of Rusan-da Spa balneotherapy combined with calcipotriol on plaque psoriasis. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Nov;72(11):1010-7. doi: 10.2298/vsp130309095g. PMID: 26731976.
35. Matz H., Orion E., Wolf R. Balneotherapy in

- dermatology. *Dermatol. Ther.* 2003;16(2):132-40. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01622.x. PMID: 12919115.
36. Seite S. Thermal waters as cosmeceuticals: La Roche-Posay thermal spring water example. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2013;6:23-8. doi: 10.2147/CCID.S39082. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23345985; PMCID: PMC3549667.
 37. Berth-Jones J., Grotzinger K., Rainville C., et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br. J. Dermatol.* 2006;155:707-713.
 38. Eliasse Y., Redoules D., Espinosa E. Impact of Avène Thermal Spring Water on immune cells. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 Aug;34 Suppl 5:21-26. doi: 10.1111/jdv.16335. PMID: 32870560.
 39. Portalès P., Ariès M.F., Licu D., Pinton J., Hernandez-Pion C., Gall Y., Dupuy P., Charveron M., Clot J. Immunomodulation induced by Avène spring water on Th1- and Th2-dependent cytokine production in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* 2001 Jul-Aug;14(4):234-42. doi: 10.1159/000056352. PMID: 11464106.
 40. Flisiak I., Porebski P., Flisiak R., & Chodyncka B. (2003). Plasma transforming growth factor beta1 as a biomarker of psoriasis activity and treatment efficacy.
 41. Adisen E., Gulekon A., Erdem0, DursunA-Gurer M.A. The effects of calcipotriol and methylprednisolone aceponate on bcl-2, p53 and ki-67 expression In psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(5):527-33.
 42. Winchell S.A., Watts R.A. Relaxation therapies in the treatment of psoriasis and possible pathophysiologic mechanisms. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 18:101-4.
 43. Delfino M., Russo N., Migliaccio G., Carraturo N. Studio sperimentale sull'efficacia dei fanghi termali dell'isola di Ischia associati a balneoterapia nella cura della psoriasi volgare a placche. *Clin. Ter.* 2003, 154, 167-171.
 44. Dal Pra I., Chiarini A., Pacchiana R., Zumiani G., Zanoni M., Armato U. Comano's (Trentino) thermal water interferes with tumour necrosis factor-alpha expression and interleukin-8 production and secretion by cultured human psoriatic keratinocytes: Yet other mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.* 2007, 19, 373-379.
 45. Chiarini A., Dal Pra I., Pacchiana R., Zumiani G., Zanoni M., Armato U. Comano's (Trentino) thermal water interferes with interleukin-6 production and secretion and with cytokeratin-16 expression by cultured human psoriatic keratinocytes: Further potential mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.* 2006, 18, 1073-1079.
 46. Zumiani G., Tasin L., Urbani F., Tinozzi C.C., Carabelli A., Cristofolini M. Indagine clinico-statistica sulla terapia idropinica e balneotermale con acqua oligominerale delle Terme di Comano in soggetti affetti da psoriasi. *Minerva Med.* 1986, 77, 627-634.
 47. Peroni A., Gisondi P., Zanoni M., Girolomoni G. Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatol. Ther.* 2008, 21, S31-S38.
 48. Tsourelis-Nikita E., Menchini G., Ghersetich I., Hercogova J. Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopoldine spa water. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002 May;16(3):260-2. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00452.x. PMID: 12195567.

Norme di invio dei manoscritti per la pubblicazione

I documenti manoscritti devono essere inviati a mezzo mail a: webmail@amiittf.it

Lettera di presentazione: deve includere il titolo, una breve descrizione del manoscritto e il suo significato, la spiegazione di eventuali conflitti di interesse, la dichiarazione delle eventuali fonti di finanziamento e i riconoscimenti per le sovvenzioni e il supporto tecnico. Dichiarare che l'articolo non è stato pubblicato o inviato per la pubblicazione altrove e deve essere originale.

Pagina del titolo: includere titolo, nomi completi, titoli accademici e affiliazione accademica istituzionale e pertinente per tutti gli autori e nome, indirizzo e indirizzo email attivo per l'autore corrispondente designato.

Manoscritto completo: file Word o RTF con spaziatura doppia, font 12, pagine numerate. Il corsivo viene utilizzato al posto della sottolineatura (tranne che con gli indirizzi URL). I riferimenti, la legenda delle figure e le tabelle dovrebbero essere posizionati alla fine del manoscritto (la dimensione di una tabella è limitata a una pagina intera). Immagini e tabelle devono essere inviate in formato TIFF o JPG alla massima qualità, almeno 300 DPI di risoluzione e massima dimensione 3 MB; le tabelle devono fornire informazioni aggiuntive e non ripetere il materiale descritto nel testo. Caricare le immagini una alla volta come file separati.

Le abbreviazioni devono essere definite alla prima menzione nel testo (corpo, figura o tabella).

La struttura del manoscritto aderisce alle rispettive linee guida elencate nella sezione "Linee guida per gli autori".

Linee guida per gli autori

Sono accettati: *articoli originali* (studi sperimentali, studi osservazionali), *review*, *casi clinici*.

Titolo, riassunto, parole chiave devono pervenire in italiano e in inglese. Testo dell'articolo in lingua italiana o inglese se l'autore è straniero.

Riassunto: <250 parole

Testo principale: titolo capitolo, introduzione, obiettivi, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni

Numero parole: <2000, esclusi riassunto, bibliografia, legende delle immagini e tabelle

Figure e tabelle: <10 in totale

Bibliografia: essenziale, non limitazioni

Parole chiave: <5

Bibliografia

Gli autori sono responsabili dell'accuratezza delle fonti bibliografiche. Esse vanno citate progressivamente nel testo e numerate nell'ordine in cui sono discusse. La numerazione va tra parentesi alla fine del periodo in cui sono citate. Usare i nomi abbreviati delle riviste se possibile e se il numero di autori è maggiore di sei citare i primi tre seguiti da *et al.*

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali della stampa. I lavori saranno esaminati dalla redazione ed insindacabilmente accettati o respinti se al di fuori degli scopi della rivista, di qualità insufficiente o carenti di sezioni o caratteristiche indispensabili. In caso di accettazione saranno valutati dal comitato editoriale che stabilirà se il lavoro è idoneo alla pubblicazione, necessita di revisione o se non è idoneo. In caso di revisione sarà compito degli autori fornire nel minor tempo possibile le dovute correzioni o modifiche. In caso di accettazione la redazione si riserva di contattare gli autori per eventuali revisioni tipografiche. In caso non rispondessero, le bozze verranno corrette in redazione, senza alterare la sostanza del lavoro, per uniformarlo alle consuetudini della rivista. È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "La Nuova Clinica Termale" e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citarne la fonte.

