

Domenico A. Nesci, Mariarosaria Squillacioti, Marinella Linardos, \*Giovanna Flamini,  
\*Anna Dardeli M.D., \*Alma Boninsegna, °Guglielmo Arditò.

Istituto di Psichiatria e Psicologia, \*Istituto di Patologia Generale, °Dipartimento di  
Chirurgia, Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” Roma.

## IL QUADRO PSICOINFIAMMATORIO – UNA RICERCA INTERDISCIPLINARE IN PSICHIATRIA DI CONSULTAZIONE E COLLEGAMENTO.

*“Daimon kai Tuche [patrimonio  
naturale e fato] decidono il destino di  
un uomo; di rado, forse mai, una sola  
di queste forze.”*

*Sigmund Freud, 1912.*

### INTRODUZIONE

La ricerca scientifica interdisciplinare è uno degli strumenti più efficaci dell'attività di Psichiatria di Consultazione e Collegamento. Fare ricerca insieme ai colleghi delle altre branche della Medicina consente infatti di sgomberare la strada dai pregiudizi irrazionali (e spesso inconsci) dell'inutilità del lavoro psichiatrico e della sua improduttività: il lavoro di ricerca porta infatti, sia durante il suo svolgimento che al termine di esso, alla realizzazione di “prodotti” tangibili, di oggetto concreti (le pubblicazioni scientifiche) che accomunano i diversi specialisti, facilitano la comprensione dei diversi modi di operare e di comunicare, ed hanno una ricaduta sia per l'avanzamento delle conoscenze che per il miglioramento delle possibilità diagnostiche terapeutiche e riabilitative. Per questo motivo la ricerca in questo campo non dovrebbe restare confinata ai policlinici universitari ma estendersi a tutti i livelli del Servizio Sanitario Nazionale.

Quando capita che i medici si rivolgano agli psichiatri con la richiesta non di una consulenza su un paziente, ma di una ricerca su un gruppo di pazienti caratterizzati da una certa patologia, è estremamente importante che il Servizio di Psichiatria di Consultazione e Collegamento non viva questo gesto come un aggravio ma sia pronto a rispondere in modo positivo. Queste richieste possono infatti aprire nuove prospettive di lavoro clinico e promuovere la collaborazione tra le varie branche specialistiche della Medicina.

Va però segnalato che in questa particolare attività di consulenza sono presenti dei “rischi”. Il rischio più frequente, per gli psichiatri, è quello di farsi influenzare dal quadro di riferimento concettuale dei medici perdendo di vista i propri riferimenti metodologici e quindi dando vita ad una Letteratura scientifica molto povera, fatta di dati quantitativi (che riducono i vissuti dei pazienti alle risposte date a dei reattivi mentali di vario tipo) piuttosto che qualitativi, contribuendo così, paradossalmente, a biologizzare la Psichiatria invece che a psicologizzare e umanizzare la Medicina.

La ricerca che qui documentiamo nasce da una lunga esperienza di Psichiatria di Consultazione e Collegamento, grazie alla quale è stato possibile costruire nel tempo una reale collaborazione tra specialisti (immunologi, chirurghi, psichiatri, psicologi) che si sono mossi cercando di integrare l'approccio bio-medico e quello psico-sociale incontrandosi alla frontiera tra il somatico e lo psichico.

C'è da dire che questo è stato possibile anche grazie al nuovo clima culturale che si sta affermando con la Psiconeuroendocrinoimmunologia, e cioè con una serie di studi e

ricerche che rendono ormai sempre più “datate” le vecchie concezioni psicosomatiche che attribuivano al soma la prevalenza etiopatogenetica in tutte le malattie tranne in alcune, ove sarebbe stato invece l’inverso (le malattie così dette “psicosomatiche”).

Un ulteriore elemento che ha favorito un clima di reale collaborazione tra specialisti diversi, all’interno del nostro policlinico universitario, è stata la nostra tendenza, come Scuola di pensiero, a non privilegiare gli studi etiopatogenetici volti a dimostrare che la psiche può fare ammalare il soma, ma, piuttosto, gli studi che a prescindere dalle cause delle malattie si interrogano sulle conseguenze psicodinamiche delle trasformazioni del corpo provocate dalle patologie somatiche, ad esempio da alcuni tumori maligni (Nesci e Polisenò, 1997), oppure dalle cure necessarie per contrastarle, ad esempio dalle metamorfosi chirurgiche con confezionamento di stomie (Nesci e Polisenò, 1991).

Grazie a questo lavoro sui vissuti delle trasformazioni corporee è stato possibile sviluppare una metafora biologica del ruolo dello psichiatra nel suo lavoro di consultazione e collegamento, per la quale questa figura gioca le funzioni di un mediatore placentare, di un filtro degli scambi all’interfaccia tra paziente e malattia, paziente e familiari, paziente e curanti, paziente e istituzioni (Nesci e Coll., 1999). Lo psichiatra, in una prospettiva etnopsicoanalitica, si presenta così come un “mediatore culturale” non come un “colonizzatore”, ed è per questo che si presenta “doppio” (come la placenta, organo composto dalla giustapposizione di due dischi – fetale e materno) sempre accompagnato da altre figure che lo completano e lo supportano: lo psicologo, lo psicoanalista, il gruppoanalista...

In questo modo la presenza dello psichiatra, e degli psicologi che lo accompagnano e lo coadiuvano nel lavoro clinico nei reparti di degenza e nei servizi, non è mai stata vissuta come un’intrusione per “accaparrarsi” dei pazienti “psicosomatici” ma come un sostegno per una migliore gestione integrata di tutte le problematiche del paziente (somatiche e psichiche) in una prospettiva bio-psico-sociale, una prospettiva che era entrata a far parte naturalmente del background della nostra Scuola, anche grazie alle frequentazioni di uno di noi con la Scuola di Consultation Liaison-Psychiatry americana che già dagli anni Settanta si muove in questa direzione (Pasnau R., 1987).

In questo tipo di atmosfera culturale è stato possibile concepire e realizzare la ricerca che andiamo ora a presentare in una forma semplificata per essere più facilmente fruibile da lettori psichiatri e psicologi clinici, rimandando per un approfondimento dei temi biologici ad un’altra versione del lavoro, in corso di stampa (Flamini e Coll., 2005).

## IL QUADRO PSICOINFIAMMATORIO

Negli ultimi anni si è data sempre più importanza alla relazione tra il sistema immunitario e l’asse ipotalamo-ipofisario (Kelley, 2003), considerati come un network raffinato e complesso che controlla l’omeostasi dell’organismo in risposta ad un’ampia gamma di stimoli sia interni che esterni (Lutgendorf e Costanzo, 2003).

Un ruolo cruciale nelle comunicazioni tra cervello e sistema immunitario (Dantzer, 2003) viene giocato dalle citochine, un ampio gruppo di polipeptidi che vengono rilasciati rapidamente in risposta ad una lesione tissutale o ad un processo infettivo o infiammatorio. Queste sostanze sono capaci di influenzare il sistema nervoso centrale, come è ormai dimostrato da una ricca Letteratura che evidenzia relazioni significative tra questi mediatori infiammatori e svariati disturbi psicologici e psichiatrici (Capuron e Dantzer, 2003). Del resto è stato documentato anche l’inverso, e cioè che stress psicologici di tipo cronico sono in grado di influenzare, modulandolo, l’equilibrio tra citochine TH1 e TH2 e quindi di interferire con la patofisiologia delle malattie infettive, infiammatorie ed autoimmuni (Moynihan, 2003). A partire da questi studi si può quindi

pensare che in tutti i pazienti che soffrono di malattie infiammatorie croniche possa essere presente una componente psicologica, e che questa possa giocare anche un ruolo rilevante. Inoltre se si aggiunge all'alterazione dell'omeostasi di questi mediatori, indotta da vari fattori stressanti esterni (condizioni di vita familiare, lavorativa, sociale in genere) il disagio che può derivare da caratteristiche psicologiche individuali, e cioè da una particolare vulnerabilità all'ansia ed alla depressione (Reicle, 2005) non è difficile pensare che l'interazione tra tutti questi elementi, esterni e interni, possa alla fine determinare delle conseguenze cliniche (Segerstrom, 2003).

Le malattie tiroidee costituiscono un gruppo di situazioni patologiche in cui si osserva frequentemente l'associazione tra processi infiammatori/autoimmunitari e processi proliferativi, con la conseguenza che la tiroidectomia totale viene spesso praticata per la compromissione di entrambi i lobi dell'organo (Gasbarri e coll., 2004). Di osservazione comune è anche la frequente associazione di queste malattie, che colpiscono soprattutto le donne, con disturbi psicologici ed eventi stressanti. Nella nostra ricerca abbiamo quindi ipotizzato che le cellule tiroidee affette da queste patologie di tipo infiammatorio/proliferativo correlate allo stress siano cronicamente condizionate da uno squilibrio della modulazione delle citochine a causa di una sregolazione del circuito neuroendocrino. Partendo da questa ipotesi di lavoro abbiamo quindi studiato un gruppo di pazienti tiroidectomizzate per vari tipi di patologie, alla ricerca di alterazioni evidenziabili con due diversi parametri, psicologici e biologici, in modo da descrivere un "quadro psicoinfiammatorio" - come l'ha denominato la Professoressa Flamini (Flamini e Coll., 2005, in press) - di queste patologie.

## MATERIALI E METODI

Sono state studiate 18 donne sottoposte a tiroidectomia totale per patologie tiroidee (10 gozzi multinodulari, 5 carcinomi papillari tra cui uno associato a tiroidite di Hashimoto ed uno a tireotossicosi, un morbo di Basedow, 2 adenomi follicolari). La storia di malattia delle pazienti variava da 1 a 25 anni, rispetto all'epoca dell'intervento chirurgico, e l'età media delle donne era di 44 anni con un range compreso tra 19 e 59.

Lo strumento fondamentale impiegato è stato quello del colloquio clinico, svolto da una psichiatra con formazione psicodinamica e focalizzato a creare da subito un buon rapporto curante-paziente in modo da riuscire ad ottenere una narrazione al cui interno fossero comunicabili gli eventi stressanti che potevano essere associati allo storia di malattia. Di questa narrazione quello che ci interessava non era solo il fatto obiettivo di raccogliere dei "dati fattuali" (l'esperienza psicoanalitica ci insegna che spesso i pazienti possono raccontare fatti importanti della propria vita solo dopo mesi o anni di relazione terapeutica) quanto la possibilità di accogliere, grazie al transfert delle pazienti, i loro vissuti emotivi, sia rispetto alla storia di malattia che al clima affettivo della storia di vita che prima e durante di essa si stava sviluppando. Il controtransfert dei ricercatori veniva poi rielaborato in un gruppo più ampio, con uno psichiatra psicoanalista ed uno psichiatra gruppoanalista, uno interno ed uno esterno alla vita del policlinico universitario, in modo da "filtrare" ulteriormente i vissuti del gruppo di ricerca anche rispetto alle inevitabili dinamiche istituzionali che si attivano nel lavoro clinico.

Il colloquio (e la successiva rielaborazione in un setting gruppale) venivano completati con la somministrazione di tre reattivi mentali, scelti per evidenziare lo stato di ansia delle pazienti e le loro prevalenti caratteristiche di personalità ( STAI-Y, MMPI-2, test dei colori di Luscher).

Per quanto riguarda lo STAI-Y test (Micallef, 1998) , sono stati somministrati 40 items, con un punteggio variabile da 20 a 80; i valori compresi tra 20 e 40 sono stati valutati come bassi, quelli tra 40 e 60 come intermedi, quelli maggiori di 60 come indicativi di alti livelli di ansia.

Per quanto riguarda l'MMPI-2 (Bagby, 2005), abbiamo utilizzato le scale per valutare i parametri di valutazione dell'attendibilità del test (K, che misura i falsi positivi ed i falsi negativi, L, che scopre i comportamenti mendaci, ed F, che segnala le reazioni di panico e confusione) ed i parametri clinici di base (Hs = ipocondria, D = depressione, Hy = isteria, Pd = psicopatia, Mf = mascolinità/femminilità, Pa = paranoia, Pt = psicastenia, Sc = schizofrenia, Ma = ipomania, Si = ritiro sociale). In questa edizione del Minnesota (MMPI-2), un punteggio totale compreso tra 41 e 55 è da considerarsi normale, mentre valori <40 (bassi), tra 56 e 65 (intermedi), tra 66 e 75 (alti) e >76 (molto alti) indicano delle situazioni patologiche nella struttura della personalità

Il test dei colori di Luscher è stato scelto principalmente per valutare se, a grandi linee, fosse in grado di dare risultati concordanti con gli altri due reattivi mentali, tenendo conto del fatto che nella nostra esperienza i reattivi normalmente più impiegati (in particolare il MMPI-2) sono molto poco graditi ai pazienti mentre il test dei colori viene sempre vissuto come un gioco, incuriosisce, ed a volte addirittura diverte le donne che sono chiamate semplicemente ad esprimere le proprie preferenze rispetto ad una serie di colori che vengono loro proposti. Dalla nostra consuetudine con questo test, nata nel lavoro con pazienti oncologici (Kertzman e coll., 2003), che sono già angosciati per la malattia di base e le terapie, e che avevamo visto rispondere molto bene alla sua somministrazione, abbiamo così deciso di includerlo nella batteria psicodiagnostica utilizzando la versione breve, in cui vengono presentati solo 8 colori (grigio, blu, verde, rosso, giallo, violetto, marrone, nero) e ci si limita a discriminare tra 3 gradi di valutazione: I (normale), II (in cui la paziente sceglie un solo colore patologico nelle prime cinque posizioni), e III (2 colori patologici scelti nelle prime cinque posizioni). I gradi II e III indicano, rispettivamente, livelli di ansia lievi o elevati.

I parametri biologici studiati come marcatori di una condizione infiammatoria ad andamento cronico nel tessuto tiroideo ricavato dall'intervento chirurgico non provenivano mai dalle aree francamente malate dell'organo asportato, ma dalle zone apparentemente "sane" circostanti. Era in queste aree che ci interessava valutare se fosse dimostrabile un ipotetico disturbo cronico citochino-dipendente delle cellule tiroidee (Dhabhar, 2002; Boulanger, 2004), per supportare la congettura di un più ampio disturbo sregolato del sistema biologico in associazione all'ipotetica condizione di stress cronico psicologico.

Per quanto riguarda una descrizione accurata di questi marcatori biologici e delle metodologie impiegate per studiarli rimandiamo al già citato lavoro di una di noi (Flamini e Coll., 2005, in press). In questa sede è sufficiente ricordarne i nomi (Gp130, STA3, p53, CK19) per consentire la comprensione dei risultati della ricerca stessa, che vengono riportati in alcune tabelle riassuntive (Ernst, 2004).

## RISULTATI

Nella narrazione delle nostre pazienti la storia di malattia appariva sempre sullo sfondo di un clima emotivo personale familiare e sociale vissuto come stressante. Era questo ciò che arrivava all'ascolto empatico di chi raccoglieva, con attenzione liberamente fluttuante, le comunicazioni fattuali ed emotive delle pazienti.

Per dare un'idea delle caratteristiche di questa modalità di lavoro psicodinamico riteniamo utile riportare integralmente gli appunti di una di noi (la Dr.ssa Squillacioti) presi dopo un colloquio particolarmente esemplificativo di cosa si possa intendere per una situazione di stress cronico.

Dall'età di 18 anni riferisce crisi d'ansia e tachicardia dovuti ad un ipertiroidismo, una malattia di cui soffrivano anche la sorella, la madre e la zia materna. Ha fatto per anni una cura farmacologica che ha continuato fino all'intervento di tiroidectomia reso necessario da "9 noduli di cui uno con un inizio di microcarcinoma". Mi racconta che dopo l'intervento è rimasta senza voce per due mesi per una lesione al nervo ricorrente. Le chiedo come sta ora, riferisce che continua a lavorare. Ha tre figlie, due vivono con lei. La minore (22 aa.) ha avuto problemi di anoressia e con lei discute spesso. L'altra figlia, di circa due anni più grande, al momento è ricoverata presso una clinica psichiatrica. È vedova: il marito è morto nell'89 in un incidente stradale, mentre alla guida era una donna. Racconta: "al funerale ho scoperto che quella donna era la sua amante. Da quel giorno ho perso tutte le regole a cui era abituata. Alle mie figlie non ho negato più nulla, alla più grande ho dato troppo da mangiare ed è diventata obesa, la piccola mi è diventata anoressica; lei rifiutava il cibo, è diventata anoressica per superare la morte del padre."

La figlia con problemi di anoressia ora sta bene, ma l'altra è sempre stata molto male. "io non mi sono mai accorta che, povera cocca, chiedeva aiuto." Pochi mesi fa ha avuto una crisi mistica, voleva andare nell'al di là a vedere il padre. È in cura da uno psichiatra ed ha avuto vari ricoveri, sia in SPDC che in Case di Cura come quella in cui attualmente si trova. "Il professore ha detto che ha bisogno di psicofarmaci e di una terapia familiare. Io sono disponibile. Per avere queste figlie ho avuto 2 parti prematuri con nascita di bambine morte e due aborti".

Psichiatra: "Certo una grande sofferenza per lei, ma come mai accadeva questo, i medici le hanno dato delle spiegazioni?"

Paziente: "Sì l'ansia era sempre insita in me! Ora ti spiego se hai tempo..."

Psichiatra: Certo che ho tempo, anzi la ringrazio ...

Paziente: mi fa piacere poter parlare di queste cose, è un modo per aprirsi con qualcuno... Nel 1971 sono rimasta incinta per la prima volta, è nata la prima bambina, ma è morta 8 ore dopo. Nel 1972 è nata la seconda, ma è morta dopo 15 giorni. I medici dopo vari accertamenti si sono accorti che il collo dell'utero era inesistente o forse troppo stretto, fatto sta che alla 32esima settimana si rompeva il sacco amniotico, nascevano asfittiche... era come se io le strozassi, le soffocavo, rimanevano incastrate, avevano i polmoncini neri, chiusi, e morivano. Mi hanno fatto una plastica all'utero e nel 1974 sono rimasta incinta di nuovo, ma ho perso la bambina al II mese di gravidanza. Mio marito non voleva più provarci ma io volevo un figlio, "così lo incastrai", "lo bugerai" e concepì la mia prima figlia. Ci siamo trasferiti in ospedale. Sono stata 9 mesi ricoverata, ho fatto 4 amniocentesi, prendevo 21 pasticche al giorno più le flebo. Al VII mese da un'ulteriore amniocentesi risultò che la bambina aveva un'atelettasia polmonare

acuta, i medici mi preparavano la bambina alla nascita... con dei preparati... non so, non ricordo bene. È nata con un cesareo, grande festa! Quando compiva un anno sono rimasta incinta di nuovo, mio marito non la voleva, aveva paura, ma io l'ho fatta nascere ed è andata bene, senza pasticche, senza ricoveri, una gravidanza tranquilla. Poi le cose sono andate bene fino alla morte di mio marito. Quando è morto avevo 35 anni, la mia sessualità, la mia femminilità da allora sono soffocate, ancora me lo piango. Prima che morisse mi trascurava, tornava sempre tardi ed era fumantino, si arrabbiava facilmente. Una sera, mi ricordo che ero nervosa, stavo facendo la pizza e le bambine mi stavano intorno, lui rientra e mi chiede se c'erano novità... io gli rispondo che ero incinta, come al solito si incavola. Io finii di stirare le sue camicie e piano piano mi misi nel letto, feci il segno della croce e dopo due secondi chiusi gli occhi e feci un sogno: ho visto una luce ed il signore con un mantello, i sandali e un grosso libro in mano con una croce. Comincio a pregare e mi ritrovo in un cimitero, vedo un monterozzo con una croce bianca sopra e vicino la terra scavata senza croce con una fiammella che saliva verso il cielo. Dico: signore mi stai a chiamà? Quell'anima sono io? Ero spaventata! Gli ultimi due anni di matrimonio l'ho avuto sempre distratto, aveva l'amante, ma era buono come il pane. Mi sono sposata a 21 anni e dopo la sua morte tutti i problemi si sono ingigantiti: la tiroidite, i noduli alla tiroide, l'artrosi, l'artrite, poi ho fatto l'intervento alla colecisti.

Psichiatra: mi ha detto che ha sempre lavorato tanto, ma chi l'ha aiutata dopo la morte di suo marito? Lei aveva le bambine, il lavoro. Qualcuno dei suoi familiari le è stato vicino?

Paziente: La mia famiglia è particolare... I miei genitori sono tranquilli ma mio padre è sordomuto... Non ho mai avuto un rapporto con un uomo, prima del matrimonio, mi spogliavo in bagno anche con mio marito. Mio padre era il pane sceso in terra, buono... buono, ma era difficile relazionarsi, io non ho mai imparato il suo linguaggio, comunicavamo a gesti. Lavorava come sarto. Mio padre è nato normale, poi a due anni ha avuto una meningite e da allora ha perso le parole, anche il fratello però è sordomuto... Mia madre è ancora molto innamorata di lui. Avevo anche un fratello, ma è morto quando ho perso la terza bambina (al II mese di gravidanza). Mio fratello ha avuto una storia molto difficile. Dopo una delusione amorosa è entrato in una setta, aveva 29 anni. In questa comune meditava e seguiva il suo perfetto maestro. Si è trasferito poi in Spagna per seguire il suo perfetto dio, mi ricordo che arrivò in Spagna in autostop. È stato trovato morto in un canale... Ha trovato il suo corpo un pescatore, aveva un buco dietro la testa o per un colpo da fuoco o oggetto contundente, non l'ho mai saputo. La salma è arrivata dopo 6 mesi, mi hanno detto che prima di morire aveva mangiato del riso e che non si era drogato. Non ha mai avuto problemi, fino a 28 anni ha fatto una vita normale. Ora io ho bisogno d'aiuto.

Psichiatra: perché non chiede di parlare con qualcuno che possa aiutarla, sento che c'è ancora tanto dolore per tutte le cose ha vissuto, forse ripercorrerle con una persona competente può servirle ad elaborare il suo dolore.

Paziente: ci ho pensato, ti ringrazio per lo spazio che mi hai offerto stasera, posso rivolgermi a voi?

Spiego alla signora come fare per prendere un appuntamento al Servizio di Consultazione Psichiatrica del Gemelli.

Durante tutta l'intervista non c'è stato bisogno di fare molte domande, la paziente era come un fiume in piena... ho sentito acqua, fango e detriti ovunque. La cosa che mi ha colpito è stato l'isolamento, proprio come meccanismo di difesa; i contenuti erano isolati dall'affettività e venivano narrati come fatti di cronaca, soprattutto quando mi ha parlato del suo "strozzare-soffocare" le bambine. La storia di questa

paziente è radicata in una patologia familiare, anche il “misticismo” è un filo conduttore importante che attraversa la vita del fratello fino alla figlia più gravemente ammalata, attualmente ricoverata. Soffermandomi sul mio vissuto posso dire che in alcuni momenti mi sono sentita quasi come se mi stesse “bugerando” e che il racconto non fosse vero, forse perché mi sembrava assurdo che ogni capitolo della sua vita che andavamo a rileggere insieme fosse così perturbante. La sua storia mi evocava l’immagine di una matriosca-matrigna: dentro ogni bambola macchiata di sangue ne trovavamo un’altra ancora più rotta della precedente... Mi venivano in mente le parole del Dr. Polisenò che in un corso di Psico-Oncologia, in cui veniva simulata una scena clinica particolarmente drammatica, ha parlato di “incubi-incubatrici”. Stavolta è la matriosca-incubatrice che diventa un incubo per chi le sta dentro o vicino. Ho sentito anche una grande solitudine. Ad un certo punto non vedevo l’ora che l’intervista finisse! La signora non mi ha fatto molte domande sullo scopo del colloquio, sembrava quasi che non le interessasse, aveva solo un grande bisogno di parlare, però io ho sentito la necessità di dirle che lo studio sulle tiroidi nasceva dall’ipotesi che i traumi possono indebolire il sistema immunitario e renderlo più vulnerabile. Non parlo mai ai miei pazienti di queste teorie, ho sempre molta paura di come possano utilizzarle, ma con lei, questa volta, invece ho sentito il bisogno di dirlo. Mi è venuto anche in mente il concetto di resilienza, di cui spesso parliamo, a proposito di vicende cliniche e di vita dei nostri pazienti, nei seminari della Scuola Internazionale di Psicoterapia nel Setting Istituzionale. La resilienza è la capacità dei materiali metallici di assorbire un urto, quanto più un metallo è resiliente tanto più resiste alle deformazioni dovute agli urti assorbendone l’energia. Questa paziente, come tanti altri, mostra una grande resilienza; è sopravvissuta alla morte violenta del fratello, ai parti prematuri, alla morte del marito, alla malattia delle figlie, ma quello che si sente quasi sempre in questi casi è lo spettro della follia. Quanta resilienza ha la mente? Quando la follia precipita nel corpo? Quanto la malattia del corpo mitiga-isola-congela il dolore mentale ed il senso di colpa?

Anche negli altri casi che abbiamo studiato non solo l’esordio ed il decorso della malattia tiroidea ma le gravidanze interrotte per aborti spontanei e gli altri eventi “stressanti” della vita di queste pazienti (malattie dei familiari, lutti, perdite, abbandoni, conflitti... ) sembravano immersi in un clima ansioso dove l’evento era presagito e temuto prima ancora che si materializzasse negli accadimenti esterni o nel corpo della donna.

Lo studio dei parametri psicologici e biologici nella nostra casistica evidenzia:

- l’esistenza di problemi psicologici riferibili ad uno stato di stress cronico con livelli di ansia rilevante e, in almeno un terzo delle pazienti, contemporaneo rispetto all’insorgere della patologia tiroidea
- un’alta percentuale di aborti spontanei, verificatisi in epoche già caratterizzate dalla comparsa di patologie tiroidee;
- un pattern di eccessiva espressione di markers biologici di patologia infiammatoria/proliferativa in zone apparentemente “sane” del tessuto tiroideo asportato con l’intervento chirurgico;
- in particolare la presenza di p53 a livello citoplasmatico suggerirebbe un incremento di sintesi del prodotto proteico wild-type, che starebbe a segnalare, a livello biomolecolare, la risposta ad uno stress cellulare cronico.

Per semplificare la lettura dell’interessante parallelismo tra i dati psicologici e quelli biologici riportiamo qui tre tabelle riassuntive.

**TABELLA I – Dati delle Pazienti ed eventi stressanti**

| <b>Paziente numero/età</b> | <b>Anno di esordio della malattia</b>         | <b>Eventi stressanti</b>       | <b>Aborti</b>    |
|----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| 1 26                       | Gozzo multinodulare/2000                      | 2000 grave malattia del padre  | nessuno          |
| 2 22                       | Carcinoma papillare/2002                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 3 44                       | Adenoma follicolare/1991                      | 1991 grave malattia del padre  | Aborto spontaneo |
| 4 46                       | Gozzo multinodulare/1980                      | Non comunicati                 | Aborto spontaneo |
| 5 32                       | Gozzo multinodulare/1998                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 6 52                       | Carcinoma papillare /1990                     | Non comunicati                 | Aborto spontaneo |
| 7 38                       | Gozzo multinodulare/1999                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 8 47                       | Gozzo multinodulare/1982                      | 1981 doppio lutto              |                  |
| 9 56                       | Gozzo multinodulare/2000                      | 1999 morte della madre         | Aborto spontaneo |
| 10 24                      | Carcinoma papillare e tireotossicosi/1994     | Non comunicati                 | Aborto spontaneo |
| 11 19                      | Morbo di Basedow/1998                         | Non comunicati                 | nessuno          |
| 12 49                      | Carcinoma papillare /2000                     | Non comunicati                 | nessuno          |
| 13 54                      | Gozzo multinodulare/1992                      | Emigrazione                    | Aborto spontaneo |
| 14 59                      | Gozzo multinodulare/1998                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 15 55                      | Adenoma follicolare/1980                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 16 52                      | Gozzo multinodulare/1985                      | 1985 Morte della madre         | Aborto spontaneo |
| 17 33                      | Gozzo multinodulare/1992                      | Non comunicati                 | nessuno          |
| 18 54                      | Carcinoma papillare e Morbo di Hashimoto/2002 | 2001 malattia grave del figlio | nessuno          |

Tabella II- Risultati dei tests psicodiagnostici

| Paziente n. | STAI-Y               | MMPI-2*                                 | Luscher Color test |
|-------------|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| 1           | Y-1 40 ; Y-2 rifiuto | Hs 72                                   | II                 |
| 2           | Y-1 48 ; Y-2 rifiuto | Rifiuto                                 | I                  |
| 3           | Y-1 57 ; Y-2 rifiuto | Hs 56; Mf 56; Si 56; L 62               | III                |
| 4           | Y-1 37 ; Y-2 40      | Hs 62; Mf 64; Pt 59; Ma 57              | II                 |
| 5           | Y-1 42 ; Y-2 42      | Pa 60; Ma 66; K 33                      | III                |
| 6           | Y-1 44 ; Y-2 44      | Pd 80; Ma 63; Si 57; L 61               | II                 |
| 7           | Y-1 51 ; Y-2 38      | Hs 61; Pa 66; Pt 58; Sc 62 ; Ma 63      | III                |
| 8           | Y-1 31 ; Y-2 32      | L 61                                    | II                 |
| 9           | Y-1 45 ; Y-2 40      | Hs 82; L 61                             | I                  |
| 10          | Y-1 36 ; Y-2 36      | Hs 76; Hy 62; Mf 62; Sc 58; Ma 60; K38  | I                  |
| 11          | Y-1 40 ; Y-2 55      | Hs 63; D 66; Hy 65; Pd 60; Ma 32; L 58  | II                 |
| 12          | Rifiuto              | Rifiuto                                 | II                 |
| 13          | Rifiuto              | Rifiuto                                 | II                 |
| 14          | Y-1 33 ; Y-2 45      | Hs 63; D 72 ; Hy 58; Ma 35; Si 65; L 69 | III                |
| 15          | Y-1 47 ; Y-2 39      | Rifiuto                                 | III                |
| 16          | Y-1 54 ; Y-2 43      | Rifiuto                                 | II                 |
| 17          | Y-1 42 ; Y-2 43      | Hs 36; Hy 30; Mf 64; Pt 38              | II                 |
| 18          | Y-1 29 ; Y-2 57      | Hs 66; Pa 65; L61                       | I                  |

\* Per il MMPI-2 sono stati riportati solo i dati patologici

**Tabella III-Risultati biologici**

| <b>Paziente n.</b> | <b>Gp130</b> | <b>STAT3</b> | <b>P53</b> | <b>CK19</b> |
|--------------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| 1                  | F            | N/C          | N/C        | neg         |
| 2                  | F            | C            | N/C        | F           |
| 3                  | ND           | N/C          | N          | ND          |
| 4                  | Z            | C            | C          | neg         |
| 5                  | Z            | C            | C          | neg         |
| 6                  | Z            | N/C          | C          | Z           |
| 7                  | Z            | N/C          | N/C        | Neg         |
| 8                  | ND           | neg          | neg        | neg         |
| 9                  | F            | C            | C          | neg         |
| 10                 | F            | N/C          | C          | F           |
| 11                 | Z            | N/C          | N/C        | Neg         |
| 12                 | Z            | N/C          | N          | Z           |
| 13                 | Z            | neg          | C          | neg         |
| 14                 | Z            | N/C          | N/C        | neg         |
| 15                 | Z            | C            | N          | F           |
| 16                 | Z            | N/C          | N/C        | neg         |
| 17                 | F            | N/C          | N/C        | neg         |
| 18                 | Z            | C            | C          | F           |

F=Focal; Z=Zonal; N=Nuclear; C=Cytoplasmic; N/C=Nuclear/Cytoplasmic; ND=Not determined.

Come si può notare dalla tabella I, i dati anamnestici ottenuti hanno mostrato che in un terzo dei 18 soggetti studiati la presentazione della patologia tiroidea era associabile con un evento apportatore di stress; inoltre, interessantemente, per 7 delle pazienti è stata riportata abortività spontanea entro il periodo già contrassegnato dalla patologia tiroidea.

Per quanto riguarda la Tabella II si evince che alla nostra richiesta di effettuare i test psicodiagnostici, 2 pazienti hanno rifiutato sia il test di STAI-Y che MMPI-2, 2 hanno rifiutato MMPI-2, 2 parte di STAI-Y, una MMPI-2 e parte di STAI-Y, ma nessuna di esse ha rifiutato il test dei colori di Luscher. Il test STAI-Y ha mostrato valori dimostrativi di ansietà di grado intermedio per 10 pazienti e 3 soggetti normali; L'MMPI-2 ha mostrato in tutti i 13 casi uno o più parametri alterati, fino ad un massimo di 6 categorie cliniche alterate, con uno score Hs elevato in 10 casi. Nel test di Luscher, 4 sono risultate normali, fra cui una che ha rifiutato gli altri test, e tre con scores elevati negli altri test.

Le indagini immunoistochimiche (Tab.III) hanno mostrato iperespressione di tutti i marcatori esaminati con l'eccezione di CK 19.

Il gp 130 non è stato determinato in due casi, mentre in tutti gli altri, con tre pazienti che hanno presentato un'iperespressione di intensità massima (3+), era osservabile una positività intermedia (2+) di tipo focale (poche cellule distribuite nel contesto del tessuto in piccoli isolotti) o zonale (presenza di foci di grandi dimensioni distribuiti nel tessuto fino ad un 30% di area totale).

Per quanto concerne STAT3 (Yang e coll., 2005) e p53 (Lin e coll., 2002), con l'eccezione di due casi negativi, tutti gli altri pazienti erano positivi con un pattern nucleare o citoplasmatico di intensità intermedia (2+) fino al 50% di area in praticamente tutti i casi. Il pattern citoplasmatico è, come è noto, associato ad una up-regolazione del prodotto del gene oncosoppressore, non necessariamente associata ad un pattern mutazionale (Russell, 2004).

La positività per citocheratina 19 è stata riscontrata solo nei casi con carcinoma papillifero ed in un adenoma follicolare (Casey e coll., 2003) con distribuzione focale o zonale. Non è stata determinata in un singolo caso.

I risultati hanno quindi mostrato per la maggioranza dei casi analizzati sia uno stato ansioso di significativa intensità riferibile a condizioni di stress, che un pattern d'iperespressione dei markers considerati significativi per un'attivazione citochino-dipendente dell'epitelio tiroideo in senso sia infiammatorio che proliferativi (Sutherland, 2003; Sephton, 2003).

## CONCLUSIONI

Si può ipotizzare che un'iperespressione di p53 (Batinac, 2004) potrebbe svolgere un ruolo inibitorio nei confronti di STAT3 e dell'invio da parte di questo di segnali in risposta alla continua stimolazione citochino-mediata. Questi meccanismi possono essere interpretati come una modalità di "gestione dello stress" (Glaser, 2005)

Un altro dato ottenuto anamnesticamente, e dal nostro punto di vista strettamente connesso alla sregolazione immunitaria stress-citochino-mediata, è l'alta percentuale di abortività spontanea riferita da 7 delle 18 pazienti; segnali stress-sensibili potrebbero

essere coinvolti nel mantenimento della tolleranza e nel rigetto dei trapianti, e verosimilmente essere anche connessi con il mantenimento della gravidanza.

Concludendo, i fattori psicosociali sono coinvolti nei processi patologici, interagendo con la suscettibilità psicobiologica di ciascun individuo, e alcuni pattern di personalità in questo contesto possono produrre reazioni emozionali più intense agli eventi negativi. I risultati di uno stato di stress dipendono da variabili multiple, quali l'intensità, il tempo di esposizione, e le modalità di gestione dello stress stesso; nel caso che lo stress cronico non sia efficacemente gestito, può produrre effetti nocivi che possono condurre a perdita della sorveglianza immunitaria (Yang, 2003) I pazienti di questo studio probabilmente condividono la suscettibilità verso le patologie della tiroide, e analogamente potrebbero condividere anche alcune caratteristiche psicologiche e di personalità (Rolland, 2001; Palermo-Neto, 2003). Quindi, per evitare gli effetti dello stress sullo stato di benessere, una politica di prevenzione psicoterapeutica per alleviare gli stati di ansia e depressione potrebbe essere un efficace dispositivo da affiancare alla tradizionale prevenzione clinica.

L'integrazione delle figure dello psichiatra e dello psicologo psicoterapeuta nell'équipe interdisciplinare che segue questo tipo di pazienti in ospedale è un obiettivo da raggiungere se si vuole migliorare l'efficienza e la qualità delle cure offerte dalle istituzioni sanitarie.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bagby R.M., Marshall M.B., Basso M.R., Nicholson R.A., Bacchiocchi J., Miller L.S.: *Distinguishing bipolar depression, major depression and schizophrenia with the MMPI-2 clinical and content scales*. J. Pers. Assess. 2005, 84, 8,9-95.
2. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petroveckii M. *p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic Proliferative skin diseases*. Tumori. 2004 Jan-Feb;90(1):120-7.
3. Boulanger M.J.Garcia K.C.:*Shared cytokine signalling receptors: structural insights from the gp130 system*. Adv. Protein Chem.2004, 68 , 107-146
4. Capuron L, Dantzer R.: *Cytokines and depression: the need for a new paradigm*. Brain Behav Immun. 2003, Suppl 1, S119-24.
5. Casey M.B., Lohse C.M., Lloyd R.V.:*Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for CK19, galectin-3 and HBME-1*. Endocr. Pathol. 2003, 14, 55-560.
6. Dantzer R, Wollman EE: *Relationships between the brain and the immune system*. J Soc Biol. 2003;197:81-88
7. Dhabhar FS. *Stress-induced augmentation of immune function--the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines*. Brain Behav Immun. 2002 Dec;16(6):785-98. Review.
8. Ernst M, Jenkins BJ: *Acquiring signalling specificity from the cytokine receptor gp130*. Trends Genet. 2004 ;20:23-32.

9. Gasbarri A., Sciacchitano S., Marasco A., Papotti M., Di Napoli A., Marzullo A., Yushkov P., Ruco L., Bartolazzi A.: *Detection and molecular characterization of cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis*. Br. J. Cancer 2004, 19, 1096-1104.
10. Glaser R.: *Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology*. BBI 2005, 19, 3-11.
11. Kelley KW. *A new look for brain, behavior, and immunity*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17(1):1-2.
12. Kertzman S, Spivak B, Ben-Nahum Z, Vainder M, Reznik I, Weizman A, Mester R.: *Variability of color choice in the Luscher Color Test--sex differences*. Percept Mot Skills 2003, 97, 647-656.
13. Lin I., Tang H., Jin X., Zia G., Hsieh J.T.: *p53 regulates Stat3 phosphorylation and DNA binding activity in human prostate cancer cells expressing constitutively active Stat3*. Oncogene 2002, 21, 3082-3088.
14. Lutgendorf SK, Costanzo ES: *Psychoneuroimmunology and health psychology: an integrative model*. Brain Behav Immun. 2003, 17, 225-32.
15. Micallef J., Mc Glangeaud.Freudenthal N., Aurran Y., Julian-Reynier C.: *Measurement of anxiety state in women: a short-form scale*. Rev. Epidemiol. Santé Publique 1998, 5, 383-389.
16. Moynihan JA.: *Mechanisms of stress-induced modulation of immunity*. Brain Behav Immun. 2003, 17 Suppl 1, S11-6.
17. Nesci D.A., Polisenio T.A., "Metamorfosi Chirurgiche", Società Editrice Universo, pp 15-16 1992.
18. Nesci D.A., Polisenio T.A., *Metamorfosi e cancro*, Ed. SEU, Roma, 1997.
19. Nesci D. A., Polisenio T. A., Squillacioti M., Averna S., Linardos M., Barra A. "Il burn-out degli operatori sanitari" Trattato italiano di Psico-Oncologia" pp 608-616, 2000
20. Palermo-Neto J, de Oliveira Massoco C, Robespierre de Souza W.: *Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17(1):43-54.
21. Pasnau R. O. Presidential Address: *Psychiatry in Medicine: Medicine in Psychiatry*. Am. J. Psychiatry 1987 August; 144 (8): 945-950.
22. Reicle E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K.: *Stress, depression, immune system and cancer*. Lancet Oncol. 2004, 5, 617-625.

23. Rolland F, Chevrollier JP.: *Depression, anti-thyroid antibodies and Hashimoto encephalopathy*. *Encephale*. 2001 Mar-Apr;27(2):137-42.
24. Russell JP, Engiles JB, Rothstein JL: *Proinflammatory mediators and genetic background in oncogene mediated tumor progression*. *J Immunol*. 2004 ;172:4059-4067
25. Segerstrom SC.: *Individual differences, immunity, and cancer: lessons from personality psychology*. *Brain Behav Immun*. 2003, 17 Suppl 1, S92-7.
26. Sephton S, Spiegel D.: *Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease?* *Brain Behav Immun*. 2003 Oct;17(5):321-8. Review
27. Shi Y., Devadas S., Greeneltech K.M., Yin D., Allan Mufson R., Zhou J.N.: *Stressed to death: implication of lymphocyte apoptosis for psychoneuroimmunology*. *BBI* 2003, 17 Suppl 1, S18-26
28. Sutherland AG, Alexander DA, Hutchison JD: *Disturbance of pro-inflammatory cytokines in post-traumatic psychopathology*. *Cytokine*. 2003; 7: 219-225.
29. Yang J., Chatterjee-Kishroe M., Stangaitis S.M., Nguyen H., Sclessinger K., Levy D.E., Stark G.R.: *Novel roles of unphosphorylated STAT3 in oncogenesis and transcriptional regulation*. *Cancer Res*. 2005, 65, 939-947.
30. Yang EV, Glaser R.: *Stress-induced immunomodulation: Implications for tumorigenesis*. *Brain Behav Immun*. 2003 Feb;17 Suppl 1:S37-40. Review. No abstract available.