



Recenti studi sull'azione antianginosa dell'allopurinolo

Recentemente è stato osservato che alte dosi di allopurinolo prolungano il tempo di comparsa del dolore toracico e di depressione del tratto ST dell'elettrocardiogramma durante la prova da sforzo nei pazienti con angina cronica stabile. (Norman A, Ang DS, Ogton S, et al. **Effect of high dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled, crossover trial.** *Lancet* 2010; 375: 2161). Si è ritenuto che ciò sia dovuto al fatto che l'allopurinolo può a volte ridurre il consumo dell'ossigeno miocardico.

Questo problema è stato ripreso recentemente per domandarsi: 1) quale è il meccanismo per cui l'allopurinolo ritarda la comparsa del dolore toracico durante la prova da sforzo? 2) questo effetto anti-ischemico sintomatico si può tradurre in un miglioramento della sopravvivenza nell'angina? (Rajendra NS, Ireland S, George J, et al. **Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris.** *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 820).

Riguardo alla prima domanda gli autori rilevano che il principale fattore correlato alla xantina-ossidasi (XO) che influenza il consumo di ossigeno miocardico è lo stress ossidativo. Se realmente l'allopurinolo riduce lo stress ossidativo, un tale effetto può contribuire all'effetto anti-dolore toracico e può esplicarsi anche in presenza di una contemporanea terapia antianginosa.

Per ciò che concerne la seconda domanda, gli autori ricordano che un miglioramento della sopravvivenza nelle coronaropatie, di solito si ottiene mediante farmaci che riducono la formazione di placca e la sua instabilità con vari meccanismi, come riduzione della disfunzione endoteliale (statine e ACE-inibitori). Hanno pertanto verificato se l'allopurinolo migliora la funzione endoteliale in pazienti con coronaropatia in adeguato trattamento, al fine di

accertare se l'allopurinolo può migliorare la sopravvivenza di questi pazienti.

A questo proposito hanno condotto uno studio clinico a doppio cieco, controllato con placebo, su 80 pazienti con coronaropatia (600 mg al giorno). La funzione endoteliale è stata valutata con pletismografia venosa occlusiva all'avambraccio, dilatazione mediata dal flusso e analisi dell'onda pulsatoria; lo stress ossidativo vascolare è stato misurato mediante co-infusione intra-arteriosa di vitamina C e acetilcolina.

Lo studio ha indicato:

1) i pazienti con coronaropatia, nonostante una ottimale terapia, mostrano ancora un marcato stress ossidativo vascolare (dimostrato dalla migliorata risposta all'acetilcolina ad alte dosi di vitamina C intrarteriosa), 2) questo stress ossidativo deriva in gran parte dalla xantina-ossidasi endogena come pure da diffusa disfunzione vascolare, 3) l'inibizione della xantina-ossidasi migliora sia lo stress ossidativo vascolare sia la diffusa disfunzione vascolare di questi pazienti.

Gli autori ritengono che i risultati del loro studio indichino che l'allopurinolo riduce significativamente lo stress ossidativo indotto dalla XO nei pazienti coronaropatici in trattamento, contribuendo all'effetto antianginoso recentemente osservato nei soggetti con angina stabile (Ang DS et al, *loc cit*). Inoltre, secondo gli autori, è possibile che l'allopurinolo possa migliorare la sopravvivenza di questi pazienti, come sarebbe dimostrato dal miglioramento, dopo allupurinolo, di tutte le prove di funzione endoteliale-vascolare eseguite e del tempo di comparsa del dolore toracico.

Intestino irritabile e malattia celiaca

Studi clinici ed epidemiologici hanno indicato che i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (IBS "irritable bowel syndrome"), particolarmente quelli con la forma

clinica non costipante, possono presentare un quadro clinicopatologico di malattia celiaca. Per conseguenza è stato consigliato di eseguire uno screening per malattia celiaca in tutti i soggetti con diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile non-costipante (El Salhy M, Lonholt-Beck B, Gunderson D. **The prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome.** *Mol Med Report* 2011; 4: 403-405). Senonchè, a tutt'oggi, non è chiaro se la prevalenza della malattia celiaca nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile è alta al punto di giustificare uno screening di routine in tutti i casi di intestino irritabile, analogamente a quanto è stato consigliato dall'American College of Gastroenterology IBS Task Force, nei pazienti con IBS con diarrea e con quadro misto.

In uno studio prospettico multicentrico condotto negli Stati Uniti dall'agosto 2003 all'agosto 2008 sono stati controllati pazienti con sintomi di IBS di età da 18 a 80 anni con sospetta forma non costipante, che rispondevano ai criteri diagnostici di Roma II in base alle risposte a un questionario (Drossman D.A. ed, **Roma II: The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus** (2000). Mc Lean, Virginia: Degnon Associates, 2000).

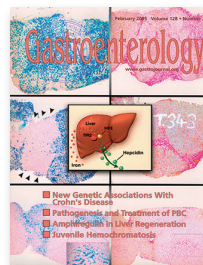
In questo studio sono stati confrontati i dati desunti da 492 pazienti con IBS non-costipante con quelli di 458 soggetti asintomatici sottoposti a colonscopia al fine di screening del carcinoma del colon o per sorveglianza di polipi: in tutti i soggetti sono stati controllati anticorpi specifici e non specifici associati a malattia celiaca; inoltre, nei pazienti con IBS, sono stati eseguiti esame emocromocitometrico e morfologico, velocità di eritrosedimentazione, misura di proteina C-reattiva e di ormone tireotropo; tutti i pazienti trovati con anticorpi associati a malattia celiaca hanno avuto esofagogastroduodenoscopia e biopsia duodenale. (Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, et al. **The prevalence of celiac disease among patients**

with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology* 2011; 141: 1187-1193).

Questo studio non ha potuto dimostrare una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di quadro anticorpale specifico o di malattia celiaca comprovata dalla biopsia tra i due gruppi di soggetti. Infatti la prevalenza di malattia celiaca alla biopsia nei pazienti con IBS è risultata di 0,41% e cioè simile alla prevalenza tra lo 0,20 e l'1,15% descritta in altre popolazioni negli USA e in altri paesi (El Salhy et al. loc cit). Gli autori si sono avvalsi di un quadro anticorpale per identificare una malattia celiaca comprendente AGA-IgA (anti-gliadineimmunoglobulina A), AGA-IgG (anti-gliadinimmunoglobulina G), TTG (anticorpo tessutale transglutaminase) e EMA (anticorpo anti-endomisio); inoltre hanno misurato il livello di anticorpi del sistema HLA. È stato osservato che tutti i soggetti in cui è stata diagnosticata malattia celiaca hanno presentato un elevato livello di anticorpi EMA e TTG. Questa osservazione è simile a quelle indicate in recenti studi effettuati recentemente in popolazioni bianche dagli Stati Uniti (Katz KD, Rashtak S, Lahs Bd, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1333-1339); Walzer MM, Murray JA, Ronkainen J, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-119). Gli autori riferiscono che la prevalenza della malattia celiaca nei pazienti con intestino irritabile da loro esaminati è inferiore a quanto descritto in recenti metanalisi (Ford AC, Cheu WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med* 2009; 169: 651-658).

Tuttavia, nonostante le prove diagnostiche per la malattia celiaca non possano più considerarsi un test di screening per relativamente basse sensibilità e specificità, i pazienti di questo studio con sospetta IBS hanno presentato un aumento di anticorpi AGA IgG due volte più frequente ai controlli. Secondo gli autori, ciò può essere dovuto a effetti dell'età o del sesso, anziché direttamente all'IBS. A questo proposito si domandano perché un aumento di AGA IgG possa essere correlato alla patogenesi di sintomi di IBS in un individuo suscettibile, sebbene nessuno dei loro pazienti con IBS e anormali AGA IgG soddisfacesse i criteri istologici di malattia celiaca. Perciò ritengono che molto probabilmente alcuni pazienti con IBS collegano i loro sintomi all'ingestione di alimenti contenenti glutine e riferiscono addirittura che i sintomi regrediscono con l'esclusione del glutine; si tratta di quei soggetti definiti "glutine-sensibili" (Verdu E, Armstrong D, Murray J. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587-1594). A questo proposito ritengono inoltre di avere probabilmente sottostimato l'effettiva prevalenza della malattia celiaca nei soggetti con IBS perché per identificarla si sono basati soltanto su quattro biopsie dalla seconda e terza porzione del duodeno, mentre è tuttora controverso il numero ottimale di biopsie duodenali per la diagnosi (Corazza GR, Villannacci V, Zimbelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 838-843).

Nel concludere, gli autori credono che i risultati da loro ottenuti pongano in discussione il criterio di sottoporre a screening per la malattia celiaca tutti i pazienti con IBS e giustifichino ulteriori studi clinici controllati sull'effettiva prevalenza della malattia in questa condizione.



Sull'associazione tra danno renale e patologia coronarica

È noto che le malattie cardiovascolari causano più del 50% di malattie renali terminali e delle morti di pazienti con nefropatie croniche e che le nefropatie croniche rappresentano un fattore di rischio di cardiopatia sia di nuova diagnosi che ricorrente. D'altra parte è stata segnalata una graduata associazione indipendente tra riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) e il rischio di *obitus*, eventi cardiovascolari e frequenza di ricovero ospedaliero (Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296).

In un recente studio è stata studiata l'associazione della disfunzione renale con il tipo di presentazione clinica delle malattie coronariche (Ho AS, Bansal N, Chandra M, et al. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1600).

In questo studio sono stati controllati 803 adulti con infarto acuto del miocardio e 419 adulti con angina stabile da sforzo che presentavano, in condizioni basali, un eGFR $\leq$ 130 mL/min 1,73 m³. Gli autori ricordano che i pazienti con malattie renali terminali frequentemente presentano forme atipiche di malattie coronariche, ad esempio forme silenti con scarsa o assente sintomatologia anginosa e pertanto, sebbene sia nota un'associazione tra queste e danno renale, la presentazione clinica delle malattie coronariche in una più larga popolazione è tutt'ora non ben definita. Le malattie renali croniche sono spesso associate ad ipertensione, dislipidemia e diabete, che rappresentano noti fattori di rischio di disfunzione endoteliale e di arteriosclerosi; inoltre queste evenienze esplicano importanti meccanismi fisiopatologici, come anemia, iperfosfatemia e in-

fiammazione, dando avvio a malattie cardiovascolari; questi fattori possono accelerare l'arteriosclerosi coronarica in pazienti con nefropatie croniche e influenzare il tipo di presentazione clinica, alterando la stabilità della placca coronarica e la funzione vascolare. Pertanto non è ancora accertato se l'elevata mortalità da cardiovasculopatie nei pazienti con malattie renali croniche sia dovuta primariamente alla elevata incidenza di eventi cardiovascolari oppure al fatto che questi pazienti presentano più gravi forme di eventi cardiologici.

Nello studio di Go et al (*loc cit*) sono stati confrontati soggetti nei quali la prima presentazione di cardiopatia è stata un infarto miocardico acuto e pazienti con angina stabile come prima presentazione, perché questa sintomatologia è clinicamente e fisiopatologicamente nello spettro all'arteriosclerosi coronarica. Gli autori ipotizzano che i pazienti che presentano un infarto miocardico acuto hanno una malattia renale cronica con più probabilità rispetto ai pazienti che si presentano con angina stabile, e che l'associazione è correlata alla gravità della pre-esistente nefropatia.

I risultati dello studio indicano che il rischio di presentazione clinica con infarto miocardico acuto – a confronto con quello di angina stabile da sforzo – è maggiore nei pazienti con nefropatie croniche, in particolare nei soggetti con eGFR inferiore a 45 mL/min/1,73 m³; questa associazione è influenzata, con variazione dei valori anche di 3 volte, da fattori di rischio cardiologici e sociodemografici tradizionali. Secondo gli autori, questi risultati dimostrano che possono esservi vari meccanismi alternativi correlati alla malattia renale cronica, meccanismi che promuovono l'instabilità della placca e il conseguente infarto. A tale proposito ricordano che l'arteriosclerosi coronarica costituisce uno spettro di eventi patologici che va dalla placca clinicamente stabile alla placca vulnerabile suscettibile di rottura e trombosi. L'espressione clinica iniziale della malattia coronarica è in larga parte

dipendente dalla stabilità di queste placche. Viene rilevato che la gravità e la stabilità della presentazione clinica della malattia coronarica influenzano in maniera significativa il trattamento e il decorso della coronaropatia.

Recenti studi sull'infarto miocardico con assenza di ostruzione coronaria

È noto che vi è una notevole percentuale di pazienti con infarto miocardico e con assenza all'angiografia di significativa stenosi coronarica; in questo gruppo di pazienti prevalgono le donne che presentano una più elevata mortalità e un più grave decorso dopo infarto miocardico acuto rispetto agli uomini, malgrado minore ostruttivo danno coronarico e con simile risposta della placca alle modificazioni indotte dai fattori di rischio (**Nichols SJ, Wol-sky K, Sipari I, et al. Rate of progression of coronary arteriosclerotic plaque in women. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1546**). Le lesioni coronariche che si rinven-gono in questi pazienti vanno da assenza di irregolarità luminale a moderata stenosi. In assenza di coronaropatia stenotica sono stati proposti vari meccanismi patogenetici, quali rottura della placca arteriosclerotica che non provoca occlusione luminale, disfunzione endoteliale con impossibilità ad aumentare il flusso coronarico in risposta allo stress e vasospasmo (**Nageh T, Sherwood RA, Wainwright RJ, et al. The clinical relevance of raised cardiac troponin I in the absence of significant angiographic coronary artery disease. Int J Cardiol 2005; 100: 325**). In generale le donne soffrono meno frequentemente degli uomini di lesioni coronariche ostruttive, pur presentando tutte le forme di danno ischemico: da dolore toracico stabile a infarto miocardico e cardiopatia ischemica mortale; del resto è noto che vi sono differenze tra i sessi nelle caratteristiche morfologiche dei vasi coronarici; inoltre sono più frequenti nelle donne il ri-

modellamento esterno, l'erosione della placca e l'embolizzazione microvascolare.

Recentemente, avvalendosi dell'ecografia intravascolare (IVUS, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "intravascular ultrasound") per determinare la presenza e l'estensione della placca e la rottura della placca occulta, e della risonanza magnetica nucleare (RMN) per determinare il danno miocardico, sono state studiate 50 donne con infarto miocardico e con assenza di lesioni ostruttive coronariche dimostrabili, al fine di individuare i meccanismi delle lesioni coronariche (**Raynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. Circulation 2011; 124: 14414**).

Gli autori riferiscono che l'IVUS e la RMN cardiaca consentono di dimostrare che nelle donne con infarto miocardico e senza danno ostruttivo all'angiografia la rottura della placca è un reperto frequente.

È stato inoltre rilevato che un rinforzo al gadolinio (LGE) ha identificato la localizzazione e il quadro del danno miocardico e che una iperintensità del segnale T2 era frequente, indicando edema miocardico acuto; questo aspetto è stato rinvenuto spesso nelle pazienti con rottura della placca, mentre l'aspetto LGE è stato poco frequente. L'IVUS e la RMN cardiaca hanno fornito informazioni complementari, rivelando anomalie in 35 su 50 pazienti (70%). La rottura della placca si è spesso verificata in segmenti che erano normali all'angiografia, ma non in soggetti esenti da anomalie luminali. Gli autori ricordano in proposito che il riscontro di rottura della placca in segmenti angiograficamente normali era già stato segnalato non solo mediante IVUS (**Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. The site of plaque rupture in native coronary arteries: a vessel intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 261**).



È stato inoltre rilevato che le placche piene destinate a causare eventi successivi sono evidenziate meglio con IVUS che con l'angiografia e che non sono stati notati segni clinici o elettrocardiografici associati alla rottura della placca.

Per quanto concerne il trattamento, si è osservato che il reperto di rottura di placca in un paziente con infarto miocardico e coronaropatia non ostruttiva può presentare qualche problema. Gli autori ritengono che questi soggetti possono trovare beneficio da agenti antiplastrinici e statine e che in tali casi sono meno frequentemente prescritte terapie mediche per la prevenzione secondaria dell'infarto, quali aspirina, clopidogrel e statine.

Nel concludere, viene sottolineato come sia frequente il riscontro di rottura o di ulcerazione della placca nei soggetti, prevalentemente di sesso femminile, con infarto miocardico e coronaropatia non ostruttiva all'angiografia. Le sindromi cliniche di questi tipi di infarto possono assumere vari aspetti: rottura occulta della placca, danno ischemico senza rottura di placca, quadri

infiammatori o infiltrativi e altre forme etiologiche. IVUS e RMN cardiaca consentono l'identificazione di questi pazienti e lo studio dei meccanismi patogenetici di tali forme cliniche di infarto miocardico.

Nel commentare queste osservazioni, Della Rocca e Pepine (**Della Rocca DG, Pepine CJ: What causes myocardial infarction in womans without obstructive coronary artery disease? Circulation 2011; 124: 1404**) ricordano che recentemente lo studio su uomini e donne deceduti per infarto miocardico ha indicato che la maggioranza dei casi presenta rottura della placca, un terzo dei casi presenta erosioni e una minoranza presenta noduli calcificati contribuenti alla formazione dei trombi (**Finn AV, Nakano N, Narula J, et al. Concept vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 1282**). Le erosioni della placca sono osservate come causa di *obitus* nella maggioranza delle donne al di sotto di 50 anni decedute improvvisamente, cosicché il substrato per il trombo coronarico che conduce ad infarto miocardico acuto e *obitus* appare sia sesso- sia età-dipendente.



La rottura della placca è il meccanismo predominante nelle donne > 50 anni e negli uomini indipendentemente dall'età, mentre le erosioni sono il meccanismo predominante nelle donne più giovani. Gli autori ricordano inoltre che gli eventi coronarici acuti in pazienti con assenza di lesioni ostruttive all'angiografia potrebbero essere correlati a rottura della placca, ma anche a occlusione coronarica acuta da altri meccanismi, come spasmo, coagulazione aumentata, alterata fibrinolisi, lesioni microvascolari, etc. Inoltre alcuni eventi potrebbero essere collegati a condizioni caratteristiche del sesso femminile, come sindrome ovarica policistica, ipoestrogenismo ipotalamico e altre patologie più frequenti nelle donne (lupus eritematoso, artrite reumatoide, artrite a cellule giganti, etc). A questo proposito viene sottolineato che nel 50-70% dei pazienti con sindromi coronariche acute senza lesioni ostruttive coronariche è stato identificato uno spasmo coronarico provocato. (**Pepine CJ, Provoked coronary spasm and acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 528**).