- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Wed, 02 Jul 2025, 23:33:12

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 95, N. 1, Gennaio 2004



## Prognosi della fibrosi polmonare idiopatica

La recente revisione della classificazione delle polmoniti interstiziali idiopatiche pubblicata dall'American Thoracic Society in collaborazione con l'European Respiratory Society (**American Thoracic Society, European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277**) ha consentito di caratterizzare la fibrosi polmonare idiopatica (IPF, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "idiopathic pulmonary fibrosis") e di distinguere nel suo ambito, la forma più comune, definita polmonite interstiziale usuale (UIP: "usual interstitial pneumonia") e quella meno frequente definita polmonite interstiziale non specifica (NSIP: "non specific interstitial pneumonia").

Sono tuttavia ancora oggi in discussione i criteri che debbono guidare un giudizio prognostico. È noto che i pazienti con NSIP, che, all'esame istologico, presentano un quadro prevalentemente cellulare, cioè infiammatorio, sopravvivono più a lungo di quelli con NSIP con quadro prevalentemente fibrotico e questi ultimi hanno una sopravvivenza superiore a quelli con UIP che è caratterizzata da un quadro fibrotico. Tuttavia l'osservazione clinica ha dimostrato che in tutti questi gruppi di pazienti si possono rilevare ampie variazioni della sopravvivenza e ciò ha indotto ad approfondire le conoscenze dei criteri utili a identificare i fattori predittivi di progressione di queste condizioni patologiche.

Recentemente sono stati pubblicati tre studi sul valore prognostico di alcuni parametri valutati nel corso dell'evoluzione dell'IPF. Latsi et al (**Latsi P, du Bois R, Nicholson AG et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 531**) hanno valutato il significato prognostico del quadro istologico e delle prove di funzione polmonare in 61 pazienti con UIP e in 41 con NSIP. Le seguenti prove funzionali: capacità di diffusione, volume espiratorio massimo nel 1°s (VEMS o $FEV_1$: "forced expiratory volume in 1s"), capacità vitale forzata (FVC: "forced vital capacity") e rapporto $FEV_1$/FVC sono state eseguite in condizioni basali di partenza e dopo 6 e 12 mesi nel corso della malattia. Gli autori hanno confermato che i pazienti con UIP hanno una prognosi peggiore di quelli con NSIP; infatti la sopravvivenza è stata di 33 mesi per l'UIP contro 56 per l'NSIP. Inoltre è stato osservato che tanto più compromessa è stata la funzione polmonare in condizioni basali di partenza, tanto più grave è stata la prognosi. Gli autori sottolineano che la riduzione della funzione polmonare al 6° mese di controllo ha rappresentato un fattore prognostico indipendente determinante la sopravvivenza e che il valore predittivo di questo parametro è equivalente a quello istologico nel predire la sopravvivenza. Inoltre, anche al controllo del 12° mese, la compromissione della funzione polmonare ha un considerevole valore prognostico e, in questa fase, la valutazione del quadro istologico non aggiunge altri elementi utili alla prognosi.

Collard et al (**Collard HR, King TE Jr, Bucher Bartelson B et al: Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 538**) hanno esaminato un gruppo di 81 pazienti con IPF confermata biopticamente, controllando, in condizioni basali e dopo 6 mesi, le modificazioni della funzione polmonare, valutata mediante misura di capacità polmonare totale, volume gassoso toracico, FVC, $FEV_1$, capacità di diffusione del monossido di carbonio, pressione parziale arteriosa di ossigeno e gradiente alveolo-arterioso di ossigeno; è stata inoltre valutata, mediante punteggio, l'intensità della dispnea. Queste indagini sono state ripetute al 12° mese in 51 pazienti. Gli autori parlano di IPF, senza distinguere tra UIP ed NSIP. È stato osservato che le variazioni rilevate al 6° e al 12° mese nei parametri misurati hanno avuto significativo valore predittivo dell'ulteriore decorso; queste variazioni hanno conservato il loro valore quando corrette per i valori di partenza. È da rilevare che i pazienti che non hanno presentato una diminuzione del 10% dei parametri funzionali polmonari hanno avuto una maggiore sopravvivenza a confronto con quelli che hanno mostrato una maggiore compromissione funzionale polmonare.

Flaherty et al (**Flaherty KR, Mumford JA, Murray S et al: Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic pulmonary interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 543**) hanno controllato 80 pazienti con UIP e 29 con NSIP avvalendosi della misura di FVC e della capacità di diffusione del monossido di carbonio, e della valutazione degli infiltrati polmonari "a vetro smerigliato" e della fibrosi polmonare mediante tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT: "high resolution computed tomography"); questi parametri sono stati controllati in condizioni di partenza e dopo 6 mesi.

Gli autori riferiscono che i risultati da loro ottenuti hanno consentito di stabilire: 1) che una riduzione di FVC durante i primi 6 mesi di controllo rappresenta il più valido indice funzionale predittivo di obitus e che questo parametro, misurato dopo biopsia chirurgica, fornisce ulteriori informazioni che vanno ad aggiungersi ai fattori ritenuti predittivi della progressione dell'IPF, come sesso maschile, fumo di tabacco, tipo istologico (UIP o NSIP), 2) che i pazienti con UIP vanno più rapidamente incontro alla riduzione dell'FVC e alla comparsa del quadro "a vetro smerigliato" all'HRCT nei primi 6 mesi di osservazione, rispetto ai pazienti con NSIP. Gli autori sottolineano di non avere rilevato alcuna interdipendenza significativa tra reperto istologico, variazioni funzionali e quadro radiologico e che le modificazioni della capacità polmonare totale e della capacità di diffusione del monossido di carbonio o l'estensione della fibrosi all'HRCT non aggiungono valore prognostico al declino dell'FVC..

Nel commentare i risultati di questi studi, Noble e Morris (**Noble PW, Morris DG: Time will tell. Predicting survival in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 510**) rilevano che essi potranno avere importanti ripercussioni nella pratica medica e nei futuri studi clinici controllati sull'IPF, anche se, sottolineano, ritengono doveroso procedere con cautela, soprattutto di fronte a quei pazienti che mostrano

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Wed, 02 Jul 2025, 23:33:12



un rapido declino clinico-funzionale e che probabilmente costituiscono un sub-tipo specifico di polmonite interstiziale acuta con peculiari caratteristiche patologiche, cliniche e fisiopatologiche.

Su questi problemi Perez et al (**Perez A, Rogers RM, Dauber JH: The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29 (Suppl), S19**), in una revisione critica dei criteri prognostici dell'IPF rilevano che la misura della capacità di diffusione dell'ossido di carbonio presenta alcune difficoltà d'interpretazione a motivo della mancata standardizzazione delle tecniche, con conseguenti variazioni dei valori considerati normali. Inoltre gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che il punteggio applicato alla fibrosi, valutata istologicamente, può variare in rapporto all'interpretazione che ne dà l'esaminatore e che, comunque, la misura di questo parametro è semiquantitativa e ciò accresce la variabilità dell'interpretazione. Per contro gli autori ritengono che l'HRCT possa consentire un punteggio della fibrosi meno soggetto a variabilità interpretativa, anche se si tratta pur sempre di un misura semiquantitativa.

Perez et al (*loc cit*) riferiscono che per ottenere una misura quantitativa degli aspetti morfologici dell'intero polmone è stata proposta una tecnica di tomografia computerizzata morfometrica (CT morfometry) che può fornire informazioni utili sul quadro morfologico di tutte le componenti polmonari (tessuto, aria, sangue). Gli autori ritengono che i futuri perfezionamenti di questo metodo possano consentire di distinguere l'aspetto ad alveare del parenchima polmonare dall'ispessimento dei setti e dall'enfisema con conseguenti maggiori possibilità di precisare la prognosi.

## Eterogeneità della dispepsia funzionale grave

La dispepsia funzionale (DF) è una sindrome clinica caratterizzata da una sintomatologia addominale superiore cronica e ricorrente, senza cause identificabili con i comuni mezzi diagnostici. Vi è comune accordo nel ritenere che la DF sia una condizione eterogenea, che si presenta in varie forme cliniche distinte in base alla prevalenza dei sintomi. Sono state pertanto identificate una forma simil-ulcerosa, una dismotilità-simile e una non specificata. Secondo altri criteri la DF è stata suddivisa in gruppi basati sui meccanismi patogenetici.

Recentemente sono state eseguite analisi dei fattori responsabili dei vari quadri sintomatologici della DF su 438 pazienti con DF grave, definita secondo i criteri di Roma II, al fine di: 1) esaminare l'esistenza di più fattori o sottotipi di DF mediante un'analisi esplorativa e una confermativa, 2) convalidare la presenza di questi fattori esaminando la loro differente associazione con condizioni psicopatologiche e psicosociali, come neurosi, somatizzazioni, abuso di droghe, visite mediche e comportamento in caso di malattia e 3) valutare la distribuzione di questi fattori in una popolazione di pazienti (**Fiscler B, Tack J, De Gucht V et al: Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors and pathophysiological mechanisms in severe functional dispepsia. Gastroenterology 2003; 124: 903**).

Gli autori hanno dimostrato l'esistenza nella DF di quattro separati fattori che sono differentemente associati a specifiche caratteristiche psicosociali e fisiopatologiche. Il fattore 1 consiste in vomito, nausea, sazietà precoce e perdita di peso. Il fattore 2 è rappresentato da sensazioni di peso epigastrico ed eruttazioni. La presenza di questi due fattori richiama il quadro della dispepsia dismotilità-simile e si associa a ritardato svuotamento gastrico, ma soltanto il fattore 1 sembra prevalere in giovani donne e associarsi a intensa ricerca di benessere e di riposo. Il fattore 3 comprende dolore e bruciore epigastrico e ricorda la dispepsia simil-ulcerosa, ed è associato con molte condizioni psicopatologiche correlate a vari aspetti della qualità di vita; il fattore 3 si associa anche con alcune somatizzazioni, come la sindrome da fatica cronica e la sindrome da intestino irritabile; in questi pazienti sono dimostrabili ipersensibilità e dolore alla distensione con palloncino. Inoltre gli autori hanno rilevato una netta associazione tra abuso di droghe e alcune condizioni psicopatologiche, quali somatizzazioni e ipersensibilità gastrica. Secondo gli autori questi risultati inducono a ritenere che la cosiddetta dispepsia simil-ulcerosa possa fare parte di una globale situazione psicopatologica di somatizzazione che va oltre i confini della DF e che la variabilità della somatizzazione non spiega la variabilità di molti sintomi della dispepsia. Il fattore 4 comprende le eruttazioni e si associa a ipersensibilità viscerale, ma non a situazioni psicosociali; per contro il dimagrimento è apparso in rapporto moderatamente negativo con i sintomi.

Gli autori ricordano che il loro studio è stato di natura incrociata e che non è nota la stabilità dei sintomi della DF nel tempo; a questo riguardo essi ritengono che siano utili studi in prospettiva per stabilire se i quattro fattori individuati siano caratteristici di differenti modalità evolutive o di differenti aspetti prognostici della DF.

## Calcoli urinari e malattie metaboliche

Recenti ricerche hanno indicato che la conoscenza della composizione dei calcoli renali può contribuire a identificare anomalie metaboliche, come, ad esempio, cistinuria, dalla presenza di litiasi cistinica e infezioni croniche delle vie urinarie da parte di batteri che scindono l'urea, dalla presenza di calcoli di apatite o struvite. Anche se nelle forme più frequenti di calcoli, che sono quelli di ossalato di calcio, con o senza fosfato di calcio, la composizione del calcolo più raramente si associa a disturbi metabolici, pur tuttavia questa forma di litiasi si può trovare associata a ipercalciuria, iperuricemia, iperossaluria e ipocitraturia.

Recentemente, Pak et al (**Pak CYC, Poindexter JR, Adams-Huet B et al: Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. Am J Med 2003; 115: 26**) hanno esaminato la composizione dei calcoli renali emessi da 1392 pazienti di età media di 42 anni (variazione da 18 a 79 anni), di cui 953 uomini, che hanno avuto una completa valutazione ambulatoriale.

I risultati ottenuti hanno confermato l'importanza della composizione dei calcoli nell'identificare una condizione patologica sottostante e precisamente: 1) associazione di calcoli di acido urico con una diatesi uratica e una sindrome diarroica, che, notano gli autori, sono due situazioni caratterizzate da basso pH delle urine nelle quali l'acido urico si dissolve con difficoltà, 2) associazione di calcoli "infettivi" (struvite) con infezioni urinarie sostenuti da batteri scindenti l'urea, 3) associazione di ipocitraturia con infezioni urinarie causate da enzimi batterici che degradano il citrato urinario, 4) associazione di calcoli di urato di ammonio con iperossaluria e sindromi diarroiche e 5) associazione, probabilmente coincidentale, di iperossaluria con iperassorbimento di ossalato nel corso di malattie intestinali.

Gli autori osservano che, nel caso della litiasi calcica, la composizione di calcoli sembra avere valore nell'identificazione di alcuni fattori di rischio. Infatti, oltre il 25% dei soggetti con calcoli di ossalato di calcio, puri o misti, ha presentato ipercalciuria assorbitiva o ipocitraturia o iperuricosuria. Gli autori ricordano che la for-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Wed, 02 Jul 2025, 23:33:12



mazione di calcoli di calcio è attribuita a ridotta attività inibitrice (da ipocitraturia) o ad aumentata saturazione urinaria di calcio (da ipercalciuria) oppure alla cristallizzazione di sali di calcio indotta dall'urato.

Pak et al (*loc cit*) hanno inoltre osservato che: 1) acidosi tubulare renale è stata trovata associata a calcoli di fosfato, ma non di ossalato e 2) iperparatiroidismo primitivo è stato rinvenuto associato a calcoli di apatite, ma non di ossalato. Gli autori ritengono che tali associazioni possano essere favorite dall'elevato pH urinario che accresce la saturazione di fosfato di calcio nelle urine. Per quanto concerne l'osservazione clinica secondo la quale i calcoli di ossalato di calcio si associano a diarrea cronica, mentre ciò non si verifica con i calcoli di fosfato di calcio, gli autori rilevano che nelle diarree croniche il pH urinario può essere basso a causa delle perdite intestinali, con conseguente riduzione della saturazione urinaria di fosfato di calcio e quindi della formazione di calcoli di fosfato.

Pak et al (loc cit) rilevano che anche una precedente diagnosi può essere utile nel predire la composizione di calcoli urinari. Ad esempio una gotta può associarsi a calcoli di acido urico puri o misti; anche una diarrea cronica può associarsi a litiasi uratica; in entrambi i casi il basso pH urinario predispone alla formazione di calcoli Altri esempi, citati dagli autori, sono l'acidosi tubulare renale e l'iperparatiroidismo primitivo che si associano a calcoli di apatite o di apatite e ossalato di calcio, favoriti dall'elevato pH urinario. E così una cistinuria può causare litiasi cistinica, mentre un'infezione urinaria, sostenuta da batteri che scindono l'urea, può associarsi a calcoli di ammonio.

Gli autori concludono affermando che l'esame della composizione dei calcoli urinari può essere utile a identificare precocemente vari fattori di rischio di malattie metaboliche.

## Progressione della fibrosi nell'epatite cronica C

L'infezione cronica da virus C dell'epatite (HCV) è ritenuta la causa principale di epatite cronica nei paesi occidentali. È noto, peraltro, che non tutti i casi di epatite cronica C progrediscono verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma; infatti soltanto dal 5 al 20% di questi pazienti va incontro a una cirrosi nel corso dei primi 20 anni di infezione e alcuni soggetti rimangono asintomatici e senza segni significativi di danno epatico per decenni e perfino per tutta la vita. Per questo motivo la conoscenza della storia naturale e della prognosi della malattia ha grande rilevanza nella decisione terapeutica, anche perché gli attuali trattamenti sono spesso poco tollerati, di limitata efficacia e molto impegnativi per il paziente, tanto da consigliare, nelle forme lievi, di ritardare la terapia.

Recentemente per meglio definire la storia naturale e i fattori prognostici dell'epatite cronica C, Ghany et al (**Ghany MG, Kleiner DE, Alter H et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2003; 124, 97**) hanno studiato l'istologia epatica in pazienti con epatite cronica C che hanno avuto 2 o più biopsie epatiche nel corso di 20 anni di osservazione; gli autori si sono avvalsi della valutazione della fibrosi epatica come marcatore primario della progressione della malattia. Sono stati esaminati 123 pazienti, nei quali l'istologia epatica è stata valutata mediante l'indice di attività istologica (HAI: "hystology activity index") e l'indice secondo Ishak per la fibrosi. L'HAI comprende un punteggio da 0 a 10 per l'infiammazione e la necrosi periportale, da 0 a 4 per l'infiammazione e la necrosi lobulare e da 0 a 4 per l'infiammazione portale; l'indice di Ishak comprende da 0 a 6 punti per la fibrosi (1-2: espansione fibrotica portale, 3-4: fibrosi a ponte ("bridging"), 5-6: cirrosi); è stata valutata anche la steatosi in base al contenuto lipidico degli epatociti (1 + : ≤ 25%, 2 + : 25+50%, 3 + : 51-75%; 4 + ≥ 76%).

È stato osservato che, su 123 pazienti, 48 (39%) hanno presentato una progressione della fibrosi, 46 (37%) nessuna modificazione e 29 (24%) un miglioramento; tra i 48 soggetti con progressione della fibrosi il 9% ha mostrato evoluzione verso la cirrosi. È interessante rilevare che l'evoluzione della fibrosi è stata "a sbalzi"; con accentuazioni e regressioni e che un'aumento dell'alanino-amintransferasi (ALT) di 5 o più volte i valori massimi normali si associa a progressione della fibrosi; inoltre la progressione della fibrosi è stata "minima" nei pazienti con infiammazione e necrosi periportale lieve o assente alla prima biopsia; per contro è stata rilevata un'accelerazione della fibrosi nei soggetti con necrosi a ponte o massiva. Gli autori sottolineano l'assenza di associazione, da loro osservata, tra consumo di etanolo e progressione della fibrosi, contrariamente a quanto segnalato da precedenti autori.

Gli autori concludono rilevando che vi sono differenze nella velocità di progressione verso la cirrosi nei differenti pazienti e che in alcuni casi non vi è evoluzione cirrotica. Inoltre nei soggetti con infiammazione e necrosi di lieve grado è stato difficile rinvenire una progressione nei 4 anni in media di controllo del decorso. Gli autori ricordano che ad analoghe conclusioni sono pervenuti recentemente altri autori (**Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D et al: Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine-transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. Hepatology 2001; 34: 1000**) e ciò induce a ritenere che nei pazienti con modesta attività di malattia e scarsa fibrosi sia giustificato ritardare il trattamento dell'epatite C, controllandone attentamente il decorso con la biopsia e con la misura delle aminotransferasi.

## Rischio cardiovascolare in giovane età

Studi epidemiologici, confermati da ricerche autoptiche, hanno indicato che in giovane età sono identificabili alcuni fattori di rischio cardiovascolare che predicono un rischio coronarico in età adulta. Negli ultimi anni è stato dimostrato che la misura dello spessore dell'intima e della media della carotide (IMT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "intima-media thickness"), mediante ecografia, è un metodo utile per valutare il rischio coronarico, perché questo parametro è correlato alla presenza e all'estensione dell'arteriosclerosi coronarica e all'incidenza degli eventi coronarici.

Recentemente, Li et al (**Li S, Chen W, Srinivasan SR et al: Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. JAMA 2003, 290: 2271**) hanno esaminato 486 adulti asintomatici di età da 25 a 37 anni, viventi in una comunità semirurale in Bogalusa (Louisiana, Stati Uniti), di etnia caucasica e nera, per valutare l'associazione dell'IMT carotideo con fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, dislipidemia e ipertensione sistolica; nei soggetti studiati erano stati misurati durante la fanciullezza (circa 20 anni prima) almeno tre fattori di rischio.

È stato osservato che il livello di colesterolo LDL (LDL-C) e l'indice di massa corporea (BMI: "body mass index") nella fanciullezza, e il livello di LDL-C, di colesterolo HDL (HDL-C) e la pressione sistolica in età adulta e, inoltre il valore complessivo di LDL-C e HDL-C dopo la fanciullezza sono fattori indipendenti di rischio di aumentato IMT in età giovane adulta. Gli autori ritengono che la misura del BMI e di LDL-C durante la fanciullezza sia utile per predire modificazioni dell'IMT e conseguentemente di coronariopatie in età adulta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Wed, 02 Jul 2025, 23:33:12



Su questo argomento Raitakari et al (**Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M et al: Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003; 290: 2277**) hanno pubblicato uno studio su 2229 adulti di età da 24 a 39 anni che all'età compresa tra 3 e 18 anni erano stati esaminati per identificare i seguenti fattori di rischio: LDL-C, HDL-C, trigliceridi, rapporto LDL-C/HDL-C, pressione sistolica, fumo di tabacco e BMI.

Gli autori hanno misurato l'IMT a livello di carotide comune, ritenendo questa misura più attendibile e più agevolmente ottenibile rispetto alla misura a livello di carotide interna o di biforcazione carotidea; essi riconoscono, tuttavia, che il valore prognostico dell'IMT aumenta, sebbene di poco, quando vengono sommati i valori delle misure eseguite ai tre livelli suddetti.

Gli autori hanno osservato che i fattori di rischio identificati nell'adolescenza sono significativamente associati con i valori di IMT carotideo rilevati in età adulta e che tale associazione permane netta e significativa anche quando si considerano i fattori di rischio nel corso dell'età adulta. È stato inoltre rilevato che pressione sistolica, LDL-C, fumo di tabacco e BMI identificati tra 12 e 18 anni di età sono risultati indipendentemente associati con l'IMT misurato in età adulta. Tale associazione è più evidente negli uomini, mentre i fattori di rischio misurati tra 3 e 8 anni di età sono risultati debolmente, ma significativamente associati con il valore di IMT negli uomini, ma non nelle donne. Secondo gli autori questi dati possono rivestire importanza nella prevenzione e nel controllo del rischio cardiovascolare nei giovani. Essi ritengono che l'inizio dell'adolescenza rappresenta un momento importante nello sviluppo dell'individuo, che comporta un aumentato rischio cardiovascolare in età adulta. Inoltre, il rilievo di un'associazione più evidente nel sesso maschile dei fattori di rischio con l'IMT può spiegare perché gli uomini vanno incontro a malattie cardiovascolari in media 10 anni prima delle donne.

Nel commentare i risultati di questi due studi. Mc Gill e Mc Mahan (**Mc Gill HC, Mc Mahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. JAMA 2003; 290: 2320**) rilevano che non vi è più dubbio che modificazioni di abitudini di vita in giovane età, come abolizione del fumo e controllo del peso, possano ridurre il rischio cardiovascolare, anche se non è ancora stabilito se a questo fine possa essere utile anche una prevenzione farmacologica.

## Lipoproteine ad alta densità nella terapia dell'arteriosclerosi

A Limone sul Garda, in provincia di Brescia, è stato identificato recentemente un gruppo di individui che presentano una mutante dell'apoproteina A-1, denominata Apo-A1 Milano. In queste persone la concentrazione plasmatica di colesterolo HDL (HDL-C) è molto bassa, collocandosi tra 10 e 30 mg/dL; ciò nonostante la sopravvivenza media è notevolemente superiore ai valori medi osservati nella regione e l'incidenza di malattie arteriosclerotiche è molto più bassa di quanto farebbe prevedere il basso livello di HDL-C (**Sirtoni CR, Calabresi L, Franceschini G et al: Cardiovscular status of carriers of apolipoprotein A-1 (Milano) mutant: the Limone sul Garda Study. Circulation 2001; 103: 1949**). Come noto, l'Apo A-1 è una componente maggiore delle lipoproteine ad alta densità e recentemente è stato osservato che l'iperespressione di Apo-A1 promuove il trasporto inverso specifico di colesterolo ad opera dei macrofagi (**Zhang YZ, Zanotti I, Reilly MP et al: Overexpression of apolipoprotein A-1 promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. Circulation 2003; 108: 661**).

L'Apo A-1 Milano differisce dall'Apo A-1 naturale per la sostituzione dell'arginina in posizione 173 con la cisteina; ciò consente la formazione di dimeri legati a un gruppo sulfidrilico S-S. È stato oservato che l'Apo A-1 Milano legata in un complesso con un fosfolipide naturale (ETC-216) acquista le caratteristiche e le proprietà dell'HDL, mobilizzando rapidamente il colesterolo e riducendo la placca arteriosclerotica e il suo contenuto in macrofagi.

La possibilità di usare nell'uomo l'Apo A-1 Milano nel trattamento delle malattie arteriosclerotiche è stata recentemente valutata da Nissen et al (**Nissen SE, Taunoda T, Tuzcu EM et al: Effect of recumbinant Apo A-1 Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2292**), che hanno somministrato il complesso Apo A-1 Milano/fosfolipide a pazienti di età da 30 a 75 anni ricoverati in ospedale per una sindrome coronarica acuta definita come angina instabile o infarto miocardico non S-T o infarto miocardico S-T. Dopo una coronarografia iniziale associata a ecografia intracoronarica di un segmento di vaso, non incluso nella procedura di rivascolarizzazione, il complesso è stato infuso per 5 settimane alle dosi di 15 o 45 mg/kg alla settimana, alla 6ª settimana è stata ripetuta l'ecografia intracoronarica per valutare l'entità della lesione arteriosclerotica nel segmento vasale esaminato.

È stato osservato che i pazienti così trattati hanno presentato una significativa regressione dell'ateroma coronarico nel segmento esaminato rispetto ai valori iniziali; per contro nei pazienti di controllo trattati con infusione di soluzione fisiologica non vi è stata alcuna significativa modificazione dell'ateroma.

Gli autori ritengono che il meccanismo di azione del complesso Apo A-1 Milano/fosfolipide sia dovuto presumibilmente all'incremento del trasporto inverso di colesterolo dalle lesioni arteriosclerotiche al plasma, cui fa seguito la rimozione da parte del fegato. Gli autori rilevano, inoltre, che la cisteina che sostituisce l'arginina in posizione 173 nell'Apo A-1 Milano contribuisce alla formazione di molecole di HDL di maggiori dimensioni e quindi più attive nel trasporto inverso del colesterolo. Inoltre è stato rilevato che non sembra esservi sostanziale differenza tra le due dosi adoperate nell'effetto conseguito.

Gli autori ritengono che questi risultati possano contribuire ad approfondire le conoscenze sulla fisopatologia dell'arteriosclerosi coronarica che, rilevano, è attualmente considerata un processo statico. La rapida regressione dell'ateroma osservata in questo studio deporrebbe, secondo gli autori, per un processo dinamico e pertanto le strategie terapeutiche miranti a interferire nella formazione dell'HDL-C possono trovare in futuro un'applicazione nelle coronariopatie arteriosclerotiche.

Nel commentare questi risultati Rader (**Rader DJ: High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. JAMA 2003; 290: 2322**) rileva che HDL e Apo A-1 possono esplicare un effetto anti-arteriosclerotico anche con altri meccanismi, come quelli antiossidante, antinfiammatorio, stabilizzante delle prostaglandine, promuovente la formazione di ossido nitrico e trombocito-inibente. L'autore ricorda che ancora si discute se le proprietà biologiche dell'Apo A-1 Milano siano più efficaci di quelle dell'Apo A-1 naturale e ritiene che siano necessari ulteriori studi comparativi per risolvere questi problemi.