- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sat, 05 Jul 2025, 17:48:21

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA
Vol. 100, N. 3, Marzo 2009
Pagg. 156-159

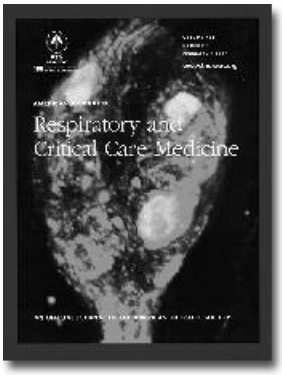
Informazioni: dalle riviste

Effetto della terapia farmacologica sulla riduzione della funzione polmonare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una ostruzione delle vie aeree che può essere valutata con la misura del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS o FEV_1: "forced expiratory volume in one second"), della capacità vitale forzata (FVC: "forced vital capacity") e dal rapporto tra questi due parametri. La progressione della malattia è valutata misurando la percentuale della riduzione del FEV_1 che come noto, è maggiore nella BPCO che nel soggetto normale (**GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2007. www.goldcopd.com**).

Recenti studi hanno dimostrato che l'associazione di corticosteroidi per inalazione (ICS) e beta-agonisti ad azione prolungata (LABA) consente di ridurre il processo infiammatorio presente nella BPCO, ed è evidenziabile nelle biopsie e nell'espettorato, esplicando altresì un effetto favorevole sulla diminuzione della funzione polmonare.

L'effetto della terapia farmacologica sulla percentuale di riduzione del FEV_1 nel corso della BPCO, unitamente all'analisi dei fattori che possono influenzare tale riduzione sono stati valutati nello studio TORCH (Toward a Revolution in COPD Health) in 5343 pazienti con BPCO da moderata a grave, trattati per 3 anni o con associazione di salmeterol 50 µg e fluticasone propriona-to 500µg o con questi due farmaci da soli o con placebo (**Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH Study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 332**).



È stato osservato che nei pazienti trattati con placebo il declino del FEV_1 misurato dopo broncodilatazione, è stato di 55 mL/anno; questo dato concorda con quelli ottenuti in precedenti ricerche di altri autori. Nei pazienti riceventi terapia farmacologica, la riduzione del FEV_1 è stata di 42 mL/anno per il salmeterolo, di 42 mL/anno per l'associazione. Pertanto il trattamento farmacologico, pur non abolendo il declino della funzione polmonare, l'ha evidentemente notevolmente migliorata.

Gli autori rilevano che i meccanismi per i quali è stato ridotto il declino del FEV_1 non sono del tutto chiari, poiché i farmaci adoperati non hanno un'azione significativamente broncodilatatrice; probabilmente il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la riduzione dell'iperinflazione, il miglioramento della clearance mucociliare o la riduzione dell'infiammazione delle vie aeree possono contribuire a determinare il miglioramento della funzione polmonare, ma su questi punti gli autori ritengono necessari ulteriori studi.

Nel corso di questa analisi è stato notato che nei pazienti che non hanno presentato riacutizzazioni, la riduzione del FEV_1 è stata più rapida nel gruppo placebo che in quello in terapia; ciò significa, secondo gli autori, che l'effetto del trattamento sulle riacutizzazioni non è il solo meccanismo della ridotta percentuale di declino del FEV_1 durante terapia.

Gli autori osservano che la funzione polmonare si è ridotta di meno nei pazienti con indice di massa corporea (BMI: "body mass index") ≥29, di più in quelli con BMI tra 25 e 29 e ancora di più nei soggetti con BMI <25; secondo gli autori, ciò dimostra l'esistenza di una correlazione tra progressione della malattia e conseguenze sistemiche di questa, pur non indicando un nesso di causalità. È stato inoltre rilevato che la riduzione del FEV_1 è stata più rapida nei fumatori e ha presentato alcune variazioni tra i pazienti provenienti da diverse regioni.

Nel commentare questi risultati, Suissa (**Suissa S. Medications to modify lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Some hopeful signs. Ann Intern Med 2008; 178: 322**) si domanda quale farmaco debba essere preferito per ottenere un miglioramento della funzione polmonare e risponde senza indugio che a questo fine i broncodilatatori sono preferibili ai corticosteroidi per inalazione. L'autore sottolinea, in proposito, che i corticosteroidi possono comportare aumentato rischio di glaucoma e di fratture osteoporotiche e ricorda che è stato anche segnalato un aumentato rischio di cataratta e di polmonite, specialmente se si adoperano dosi elevate. L'autore conclude il suo commento osservando che lo studio di Celli et al. (*loc cit*) ha il merito di avere dimostrato che la terapia farmacologica è in grado di ridurre il progressivo declino della funzione polmonare nel corso della BPCO.

Il momento del prelievo di sangue per emocoltura per la diagnosi di batteriemia

Le infezioni batteriemiche comportano un'elevata mortalità e la tempestiva somministrazione di un antibiotico appropriato ha un ruolo essenziale nel ridurre la gravità di queste condizioni. Come noto, in questi pazienti ha decisiva importanza la precoce documentazione di emocolture positive per l'agente causale, unitamente all'esecuzione di un antibiogramma. In tali situazioni la possibilità di riconoscere la presenza di una batteriemia dipende da vari fattori, come il numero delle emocolture eseguite e la quantità di sangue prelevata. Nella pratica quotidiana si ritiene che per ottenere risultati indicativi, si debba eseguire il prelievo di sangue per emocoltura al momento della massima elevazione della temperatura corporea. Questo criterio viene seguito correntemente, perché la presenza di microrganismi in circolo dà luogo all'elaborazione di citochine che causano incremento della temperatura corporea. È noto peraltro che il prelievo di sangue al momento della massima elevazione della temperatura corporea è spesso reso complesso dal fatto che molti pazienti con batteriemia, e in particolare quelli anziani, sono ipotermici in occasione di una poussée batteriemica oppure non presentano un aumento di temperatura in risposta a un'infezione a causa delle loro scadute condizioni generali; è stato inoltre osservato che molte elevazioni febbrili non sono causate da batteriemia, bensì dovute a ischemia,

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sat, 05 Jul 2025, 17:48:21

reazione a farmaci, a condizioni immunologiche, neoplasie, etc, senza contare poi l'osservazione, fatta nel 1954 da Bennet e Beason, che in effetti la batteriemia precede di 1-2 ore l'elevazione della temperatura (**Bennet IL, Beason RB. Bacteriemia: a consideration of some experimental and clinical aspects. J Clin Microbiol 1954; 41: 3119**).

Uno studio clinico retrospettivo, condotto al fine di stabilire il momento del prelievo di sangue per emocoltura (in relazione all'elevazione della temperatura corporea) più adatto al riconoscimento di una batteriemia o di una fungemia, è stato condotto su un campione di 1436 pazienti di oltre 18 anni di età con batteriemia (**Riedel S, Boubean P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteriemia. Clin Microbiol 2008; 446: 1381**).

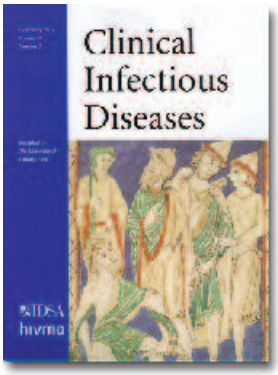
È stata rilevata l'assenza di un rapporto significativo tra massima elevazione della temperatura corporea e positività dell'emocoltura e ciò indipendentemente dalla specie microbiologica isolata.

Gli autori ritengono pertanto che nella pratica medica non sia necessario eseguire un'emocoltura al momento della massima elevazione della temperatura corporea, ma che, ai fini diagnostici, si debba tenere conto di ottenere un adeguato volume di sangue, di eseguire un adeguato numero di prelievi e di effettuare i prelievi in rigoroso regime di asepsi.

Attuali aspetti della polmonite da *Legionella* acquisita in comunità

Studi epidemiologici e clinici hanno indicato che negli ultimi anni si sono verificate importanti modificazioni nell'incidenza, nella presentazione clinica e nel decorso della polmonite da *Legionella pneumophila*, attribuite in gran parte alle nuove possibilità diagnostiche che hanno fatto seguito all'introduzione della ricerca dell'antigene specifico nelle urine, consentendo di accrescere notevolmente la percentuale di diagnosi sia in Europa che negli Stati Uniti (**Benin AL, Benson RF, Besser LE. Trends in Legionaires disease, 1980-1988: declining mortality and new patterns of diagnosis. Clin Infect Dis 2002; 35: 1039**).

Recentemente, un gruppo di studio sulla polmonite ha analizzato l'incidenza, le caratteristiche cliniche, il trattamento antibiotico, il decorso e l'esito della polmonite da *Legionella* in Germania (**von Baum H, Ewig S, Marre R, et al., for the Competence Network for Community Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2008; 46: 1356**).



Da questa indagine gli autori ritengono di poter trarre le seguenti conclusioni.

1) Le specie *Legionella* rappresentano una delle più frequenti cause di polmonite acquisita nella comunità (CAP: "community-acquired pneumonia") in Germania; è interessante rilevare che questa polmonite è risultata ugualmente frequente in pazienti accolti in ospedale (3,8% dei casi di polmonite) e in quelli provenienti dalla comunità (3,7%). Ciò è in evidente contrasto con quanto si credeva finora e gli autori ritengono che questa osservazione sia importante perché mette in dubbio il concetto che vede *Legionella* associata a forme più gravi di polmonite. Al contrario, sembrerebbe che la gravità della polmonite da *Legionella* sia soprattutto in rapporto all'interazione tra il batterio e l'organismo ospite, analogamente a quanto accade per altre infezioni respiratorie.

2) Le specie di *Legionella* non-*pneumophila* sono risultate presenti in circa il 10% dei casi esaminati con la reazione polimerasica a catena (PCR: "polymerase chain reaction"). Gli autori sottolineano che la maggioranza delle polmoniti da *Legionella* è stata causata da *L. pneumophila* del sierogruppo 1. Inoltre, il rilievo di casi da *L.* non-*pneumophila* può avere importanza nella scelta delle prove diagnostiche. A questo proposito si ricorda che soltanto la PCR e la coltura dell'espettorato consentono di dimostrare la presenza di *L. pneumophila* e pertanto l'uso generalizzato della ricerca dell'antigene urinario può condurre a non diagnosticare altre specie di *Legionella*.

3) La prova dell'antigene urinario è risultata positiva più frequentemente nelle forme più gravi, analogamente a quanto riferito in altri studi. Gli autori ritengono che ciò sia dovuto al più elevato "carico" di antigene nei casi più gravi e anche all'entità dell'elaborazione dell'antigene in rapporto alle condizioni immunitarie del paziente.

4) La polmonite da *Legionella* nei pazienti non ospedalizzati ha presentato un quadro clinico differente da quello dei pazienti ricoverati in ospedale, per quanto concerne sia la sintomatologia che il decorso e l'esito. Infatti è stato osservato che i pazienti ospedalizzati hanno presentato un quadro clinico più grave, più spesso erano diabetici (35% dei casi), hanno presentato iponatriemia (23%) e un'elevata mortalità (18,5%). Per contro, i pazienti extraospedalieri erano più giovani, con uguale distribuzione dei sessi, con un numero significativamente inferiore di patologie associate e avevano un decorso senza complicanze e con bassa mortalità.

A proposito della mortalità nella polmonite da *L. pneumophila*, gli autori ricordano che, nonstante essa sia diminuita dopo il 1990 dal 26% al 10% nella forma acquisita in comunità, rimane tuttora elevata, avvicinandosi alla mortalità complessiva ospedaliera del 10,6%, e del 12,8%, nello studio degli autori.

Ciò conferma che l'infezione da *Legionella* è uniformemente distribuita sull'intero spettro di gravità della malattia, dalle forme lievi e autolimitantisi, alle forme gravissime e mortali. Queste considerazioni impongono un appropriato trattamento antibiotico per tutti i pazienti con polmonite da *Legionella*, anche se in forma lieve.

5) Attualmente esistono controversie sul trattamento antibiotico iniziale, soprattutto nei pazienti ospedalizzati. Gli autori citano, a questo proposito, recenti linee guida che consigliano di ricercare le specie di *Legionella* soltanto: a) nei pazienti con polmonite di incerta diagnosi (definita "enigmatica"), b) nei pazienti che non rispondono ai beta-lattamici e c) in presenza di un'epidemia. Inoltre queste linee guida consigliano l'uso di antibiotici a largo spettro, attivi sia su pneumococchi sia su *Legionella* spp. nei pazienti con grave CAP (**Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44, suppl 2: S27**).

Gli autori rilevano che in realtà la definizione di polmonite "enigmatica" rimane poco chiara e che i molti tentativi di prevedere una più alta probabilità della presenza di un'infezione da *Legionella* sono falliti per insufficiente accuratezza diagnostica; inoltre la proposta di riservare le prove per *Legionella* soltanto ai soggetti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sat, 05 Jul 2025, 17:48:21

che non rispondono ai beta-lattamici può esporli a rischio di aggravamento e/o di *obitus*. Secondo gli autori appare più logico eseguire le prove per *Legionella* in tutti i pazienti ad aumentato rischio di mortalità, il che significa in tutti i pazienti ricoverati a motivo della gravità della polmonite. In via alternativa, gli autori consigliano di eseguire la ricerca dell'antigene urinario soltanto in pazienti che presentano prove negative per pneumococchi, tenendo presente l'improbabilità di un'infezione doppia.

Rimodellamento del proteoma HDL con terapia associata statina e niacina

Studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL) rappresentano un indipendente fattore di predisposizione a malattie arteriosclerotiche, in particolare coronariopatie. Uno dei meccanismi principali dell'effetto protettivo del C-HDL consiste nella rimozione del colesterolo dalla parete arteriosa attraverso il trasporto inverso degli esteri di colesterolo. Tuttavia, il C-HDL esplica altre importanti attività antiaterogene, fra le quali la riduzione dello stress ossidativo e l'effetto antinfiammatorio (**Vaisar T, Shao B, Green PS, et al. Myeloperoxidase and inflammatory proteins: pathway for generating disfunctional high-density lipoprotein in humans. Curr Atheroscler Rep 2007; 9: 417**). In questi meccanismi esplica un ruolo importante la componente proteica del C-HDL. È noto che l'apolipoproteina (apo) A-I rappresenta circa il 70% della massa proteica dell'HDL e l'apo-A II circa il 20% e che l'HDL contiene molte altre proteine costituenti un vasto "proteoma" che contribuisce ad alterare la funzione dell'HDL e i suoi effetti protettivi. Le analisi mediante spettrometria di massa (SM) hanno rivelato che le lipoproteine HDL contengono proteine che regolano il sistema del complemento, varie endopeptidasi e molte proteine della fase acuta che hanno un ruolo importante nell'infiammazione (**Rezaee F, Casetta B, Levels JH, et al. Proteomic analysis of high-density lipoprotein. Proteomics 2006; 6: 721**). Questi studi hanno indotto a valutare possibili approcci farmacologici intesi a promuovere gli effetti antiaterogeni delle lipoproteine HDL. Senonché gli studi intesi a elevare i livelli di C-HDL non hanno dato i risultati sperati e hanno indicato che le alterazioni del C-HDL possono non essere le sole determinanti dell'effetto cardioprotettivo dell'HDL (**Rader DJ. Illuminating HDL: is it still a viable therapeutic target? N Engl J Med 2007; 357: 2180**).

Un tentativo di modificare la componente proteica delle lipoproteine HDL, incrementando il livello di C-HDL e riducendo il rischio arteriosclerotico, è stato fatto avvalendosi dell'associazione di una statina (atorvastatina) con niacina a rilascio prolungato (**Green PS, Vaisar T, Pennathur S, et al. Combined statin and niacin therapy remodels the high-density lipoprotein proteome. Circulation 2008; 118: 1259**). Gli autori hanno analizzato, mediante SM, l'HDL_3 isolato da arterie coronarie di soggetti con coronariopatia, confrontandolo con HDL_3 quantificato biochimicamente; gli esami sono stati eseguiti prima e durante il trattamento.

È stato osservato che questo trattamento associato dà luogo a un rimodellamento della componente proteica delle lipoproteine HDL, la cui struttura riassume il quadro del proteoma di individui apparentemente di età e sesso corrispondenti e in normali condizioni di salute.

Nel corso di queste ricerche è stato osservato che la terapia statina + niacina dà luogo ad aumento del livello delle apolipoproteine apo J e apo F e della proteina di trasporto dei fosfolipidi (PLTP: "phospholipid transfer protein"), che, come noto, sono ridotti in soggetti con coronariopatie, mentre apo J e PLTP possono contribuire al trasporto inverso di colesterolo effettuato dai macrofagi.

Gli autori concludono ritenendo che questi risultati indichino che le alterazioni della componente proteica delle lipoproteine HDL abbiano un ruolo importante nella funzionalità del C-HDL e che l'associazione statina + niacina, da loro proposta, possa influenzare tale funzionalità.

Identificazione di fenotipi clinici nell'asma bronchiale

Recenti studi clinici hanno dimostrato che una efficace terapia dell'asma bronchiale (AB) è resa complessa dalla eterogeneità delle anomalie fisiologiche, patologiche e molecolari evidenti soprattutto nei pazienti con AB refrattaria. Ciò ha indotto a identificare diversi fenotipi dell'AB, caratterizzati da specifiche anomalie fisiopatologiche, che comportano differenti risposte al trattamento (**Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006, 368: 804**).

Nell'identificare e definire i fenotipi dell'AB dell'adulto, è stato fatto ricorso alla cosiddetta "cluster analysis" (CA) o analisi di gruppo, una tecnica recentemente adoperata per la tassonomia degli organismi viventi a fini classificativi. La CA consiste in 1) quantificazione delle somiglianze tra individui appartenenti a una stessa popolazione sulla base di specifiche variabili e 2) raggruppamento di questi individui in gruppi o "clusters".

Questa tecnica è stata applicata alla classificazione di fenotipi clinici dell'AB dell'adulto (**Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 218**). Gli autori hanno studiato due distinte popolazioni di asmatici: un gruppo di pazienti con AB in prevalenza di gravità da lieve a moderata e un gruppo con AB definita refrattaria secondo i criteri proposti dall'America Thoracic Society (**American Thoracic Society Refractory Asthma Workshop Committee. Proceedings of the ATS Workshop on refractary astma: current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341**).

Gli autori hanno identificati due "clusters" di pazienti: 1) un gruppo con AB atopica a precoce insorgenza e 2) un gruppo di asmatici obesi, senza eosinofilia, sottolineando che i due "clusters" si rinvengono frequentemente in entrambe le popolazioni di asmatici esaminate. Infatti, il fenotipo con AB atopica e a precoce insorgenza assume nelle due popolazioni esaminate una differente gravità di espressione clinica della malattia, mentre il fenotipo con obesità e non-eosinofilico, presente nelle due popolazioni esaminate, è risultato caratterizzato da una sintomatologia non associata a infiammazione eosinofila delle vie aeree. Gli autori rilevano, in proposito, che la nota resistenza alla terapia steroidea dell'AB degli obesi può essere in parte spiegata dal quadro dell'infiammazione delle vie aeree che si osserva in questo fenotipo, data l'associazione osservata tra infiammazione eosinofila e positiva risposta agli steroidi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.175 Sat, 05 Jul 2025, 17:48:21

Inoltre è noto che la terapia corticosteoidea dell'AB viene adottata in base al rapporto tra infiammazione eosinofila e sintomatologia. Secondo gli autori, questo criterio è efficace nelle forme di AB da lieve a moderata nei pazienti con asma atopica di precoce insorgenza. Per contro, nell'AB refrattaria e negli asmatici obesi senza ipereosinofilia si osserva discordanza tra sintomi e infiammazione eosinofila. Queste diverse situazioni fisiopatologiche predispongono, pertanto, all'insuccesso di protocolli terapeutici convenzionali, insuccesso che può essere eluso con la valutazione dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree, evitando in alcuni casi un sovratrattamento corticosteroideo. Per la misura dell'infiammazione eosinofila viene ricordato l'uso della misura dell'ossido nitrico espirato (FE_{NO}) che consente una terapia guidata e una minore dose di corticosteroidi per inalazione, senza compromettere il controllo dell'AB.

Infezione da metapneumovirus negli adulti

Il metapneumovirus dell'uomo (hMPV) è un virus, recentemente identificato, appartenente alla famiglia *Paramyxoviridae* che causa infezioni respiratorie in bambini e adulti. Nonostante la prevalente diffusione in età infantile, infezioni a volte anche gravi da hMPV sono state segnalate in adulti e in anziani (vedi questa Rivista, vol. 96, pag. 121, marzo 2005).

Recentemente l'incidenza e il quadro clinico dell'infezione da hMPV sono stati studiati in giovani e in adulti di oltre 65 anni nel corso di quattro consecutive stagioni invernali (**Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults. Another piece of the puzzle. Arch Intern Med 2008; 168: 2489**).

È stato osservato che l'incidenza dell'infezione da hMPV è variata, nelle stagioni invernali esaminate da 3,0 al 7,1%, avvicinandosi a quella da virus sinciziale respiratorio (RSV) (5,5%) e superiore a quella dell'influenza (2,4%). È stato inoltre rilevato che questa infezione, sebbene maggiormente evidente in giovani adulti esenti da concomitanti condizioni patologiche, è risultata frequente anche in soggetti anziani definiti "fragili" per la presenza di malattie cardiorespiratorie. Gli autori riferiscono che nei pazienti non ospedalizzati il quadro clinico è stato caratterizzato da sintomi e segni delle alte e basse vie respiratorie simili a quelli dovuti ad altre infezioni virali ad alta diffusione invernale. Nonostante la notevole frequenza di infezioni asintomatiche da hMPV, dal 38 al 67% di questi soggetti ha richiesto l'intervento del medico. Nel complesso, la sintomatologia è durata circa due settimane e il trattamento ha compreso antipiretici e anti-tosse, mentre l'uso di antibiotici è stato frequente soprattutto negli anziani e nei soggetti a rischio.

Secondo gli autori, il dato più significativo di questo studio è costituito dall'associazione di infezione da hMPV con la necessità di ricovero in ospedale per sintomatologia respiratoria acuta in soggetti anziani. Il quadro clinico è stato simile a quello delle altre virosi respiratorie acute invernali; tuttavia, analogamente all'infezione da RSV, il "respiro soffiante" è stato più frequente nell'infezione da hMPV che nell'influenza. Gli autori sottolineano che nel 13,2% dei casi si è reso necessario il ricovero in Unità di terapia intensiva e nel 22,9% l'infezione da hMPV è stata associata ad altre virosi.

Concludendo, lo studio ha dimostrato che l'infezione da hMPV è relativamente frequente anche in adulti di tutte le età e si può presentare con un ampio spettro clinico: dall'assenza di sintomi alla grave insufficienza respiratoria.

Una scoperta scientifica consiste nel vedere qualcosa che è sotto gli occhi di tutti e nell'immaginare ciò che a nessuno è finora venuto in mente di immaginare.

Albert von Szent-Györgyi

Albert von Szent-Györgyi