- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.147.54.6 Sun, 28 Apr 2024, 18:44:49

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 95, N. 9, Settembre 2004

Effetto protettivo di GBV-C nell'infezione da HIV

Recentemente è stato identificato un virus a RNA, denominato GBV-C, appartenente alla famiglia *Flaviviridae* e correlato al virus dell'epatite C (HCV). Si tratta di un virus molto diffuso nell'uomo, trasmissibile per via parenterale e sessuale, replicantesi, *in vitro*, nei mononucleati del sangue periferico, del quale peraltro non è stata finora chiaramente dimostrata l'associazione con malattie conosciute (vedi questa Rivista, vol. 88, pag. 247, maggio 1997).

L'interesse per questo virus si è notevolmente accresciuto da quando è stata osservata la sua associazione con il virus dell'immunodeficienza acquisita dell'uomo (HIV), e ancor più, quando alcuni studi clinici hanno indicato che soggetti infettati contemporaneamente da HIV e GBV-C presentano una minore mortalità, un più alto numero di cellule T.CD4$^+$ in condizioni basali, con un più lento declino del numero di queste cellule in corso di malattia e un più basso livello di RNA di HIV rispetto ai soggetti HIV-positivi, ma senza viremia da GBV-C.

In una recente indagine su 271 uomini partecipanti al Multicenter Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Cohort Study e con nota sieroconversione alla positività per HIV è stato studiato l'effetto della presenza di GBV-C sull'infezione da HIV (**Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, et al: Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. N Engl J Med 2004; 350: 981**).

Sono stati misurati i livelli sierici degli anticorpi diretti contro la proteina E2 della capside di GBV-C, 12 e 18 mesi dopo la sieroconversione per HIV, al fine di determinare la prevalenza dell'infezione da GBV-C approssimativamente all'epoca della sieroconversione. Inoltre, in 138 di questi soggetti, gli anticorpi anti-E2 sono stati misurati da 5 a 6 anni dopo la sieroconversione. Nel corso dello studio sono stati determinati il numero delle cellule T.CD4$^+$ e il livello di RNA di HIV. Per evitare che i dati raccolti venissero influenzati dalla terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), gli esami sono stati eseguiti prima del 1 gennaio 1996.

Un'infezione attiva da GBV-C, definita come presenza di RNA di GBV-C, in assenza di anticorpi anti-E2, è stata osservata in 107 su 271 soggetti (39%); un'infezione pregressa da GBV-C, definita dalla presenza di anticorpi anti-E2 in assenza di RNA di GBV-C è stata rilevata in 124 soggetti (46%); 2 soggetti positivi per RNA di GBV-C sono risultati positivi anche per anticorpi anti-E2.

È stato osservato che le percentuali di sopravvivenza dopo il primo controllo (12-18 mesi) non sono state significativamente differenti tra i soggetti con o senza viremia di GBV-C, che abbiano o meno presentato segni di precedente infezione da GBV-C. Per contro, al controllo eseguito nei soggetti esaminati 5-6 anni dopo la sieroconversione per HIV, i soggetti con viremia di GBV-C hanno avuto una sopravvivenza significativamente più prolungatala di quelli senza viremia di GBV-C, indipendentemente dalla presenza o meno di anticorpi anti-E2. Inoltre il rischio di obitus è stato 2,78 maggiore nei soggetti risultati negativi per RNA di GBV-C, rispetto ai soggetti con viremia di GBV-C.

Inoltre nei soggetti positivi per RNA di GBV-C, sia al controllo a 12-18 mesi che a quello a 5-6 anni, la sopravvivenza a 10-11 anni dopo la sieroconversione per HIV è stata del 75% mentre nei soggetti persistentemente negativi per RNA di GBV-C è stata del 36% e in quelli con clearance di RNA di GBV-C è stata del 16%.

Gli autori hanno notato che la presenza di infezione da GBV-C agli esami eseguiti a 12-18 dopo la sieroconversione per HIV non ha avuto valore predittivo di sopravvivenza; per contro il controllo a 5-6 anni dopo la sieroconversione è apparso nettamente associato alla sopravvivenza; ciò indicherebbe, secondo gli autori, che nella coinfenzione GBV-C/HIV ha grande importanza lo stadio dell'infezione da HIV al momento dell'acquisizione dell'infezione da GBV-C e spiegherebbe, inoltre, i differenti risultati di altri studi.

Per spiegare il perché nel loro studio alcuni soggetti hanno presentato una clearance di GBV-C dopo l'infezione da HIV e perché ciò sia associato a più grave prognosi, gli autori ricordano che la loro analisi si è basata soltanto su due periodi di tempo (12-18 mesi e 5-6 anni) e ciò non consente di sapere quando si è verificata la clearance di GBV-C in rapporto al declino della funzione immunitaria provocata da HIV.

Gli autori ritengono che, probabilmente, la persistente confezione con GBV-C rappresenti un marcatore delle caratteristiche immunologiche dell'ospite, che conferisce una relativa resistenza alla progressione dell'infezione da HIV e concludono affermando che futuri studi intesi a determinare *in vivo* la precisa interazione tra GBV-C e HIV potranno chiarire la patogenesi della progressione dell'infezione da HIV e forse identificare nuovi mezzi di trattamento.

Nel commentare questi risultati, Pomerantz e Nunnari (**Pomerantz RJ, Nunnari G: HIV and GB virus C: can two viruses be better than one? N Engl J Med 2004; 350: 963**) ritengono che nei pazienti con infezione da HIV la confezione con GBV-C determini una modificazione del profilo delle citochine, come da loro osservato in ricerche svolte presso l'Università di Catania. Gli autori ricordano che nelle fasi iniziali dell'infezione da HIV sono presenti livelli normali o aumentati di citochine prodotte da cellule helper Th1, come interleuchina 2 (IL-2), mentre nel corso della progressione dell'AIDS aumenta il livello delle citochine prodotte dalle cellule helper Th2, come interleuchina 4 (IL-4) e interleuchina 10 (IL-10) e diminuisce quello delle citochine Th1. La confezione con GBV-C dà luogo a un profilo delle citochine simile a quello delle fasi iniziali dell'AIDS (Th1>Th2) che, persistendo, può ritardare la progressione dell'infezione da HIV ed esplicare un effetto protettivo.

Secondo gli autori un altro meccanismo protettivo potrebbe consistere in un effetto diretto di GBV-C sulla replica di HIV, tenendo presente che entrambi i virus si replicano nelle cellule mononucleate del sangue periferico e che è stato osservato che GBV-C interferisce in varie fasi del ciclo vitale di HIV. In particolare gli autori ricordano che in colture cellulari la proteina E2 della capside di GBV-C rallenta la penetrazione di HIV nella cellula sottoregolando il co-recettore per le citochine CCR5 di HIV e per conseguenza alterandone la quantità sulla superficie cellulare.

A ciò si aggiunge, secondo gli autori, che beta-chemochine, come RANTES ("regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted"), possono essere

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.147.54.6 Sun, 28 Apr 2024, 18:44:49

sovraregolate in pazienti con confezione GBV-C/HIV, per cui queste citochine, legandosi al co-recettore CCR5, possono bloccare direttamente la penetrazione di HIV nelle cellule. Gli autori ritengono inoltre possibile che GBV-C provochi aumento del livello o dell'attività di inibitori intracellulari dell'internalizzazione di HIV oppure esplichi specifici effetti su cellule bersaglio di HIV, come macrofagi e cellule dendritiche, inibendo la disseminazione del virus.

Pomerants e Nunnari (*loc cit*) concludono affermando che l'approfondimento delle conoscenze sull'interazione tra GBV-C e HIV potrà consentire di prospettare nuovi mezzi che riproducano l'effetto protettivo di GBV-C sull'infezione da HIV a fini preventivi e terapeutici.

Ipertensione mascherata

Vi è unanime consenso nel ritenere che l'ipertensione sia uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. È stato infatti osservato che per ogni incremento di 10 mmHg di pressione sistolica o di 5 mmHg di pressione diastolica il rischio medio di mortalità cerebrovascolare aumenta del 40% e quello di mortalità per cardiopatia ischemica del 30%. D'altra parte è noto che non è sempre agevole dimostrare nel singolo paziente uno stretto rapporto tra valori pressori e complicanze cardiovascolari e ciò spesso perché questi valori variano ampiamente nel corso della giornata a seconda che siano misurati in ambiente sanitario o al domicilio del paziente. Infatti dal 15 al 30% dei soggetti con ipertensione lieve presenta valori pressori aumentati quando la pressione è misurata nello studio del medico o in strutture sanitarie ("office" o "clinic", secondo la terminologia inglese) oppure dallo stesso paziente al suo domicilio ("home") o con monitoraggio continuo durante la normale attività giornaliera ("ambulatory") (la cosiddetta "ipertensione da camice bianco"; vedi questa Rivista, vol. 88, pag. 1, gennaio 1997). Ma non è raro osservare la situazione inversa, cioè valori pressori aumentati nella misura "home" o "ambulatory" e diminuiti in quella "office" o "clinic" (cosiddetta "normotesione da camice bianco"; vedi questa Rivista, vol. 91, pag. 97, febbraio 2000).

Alcuni studi clinici hanno indicato che il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa ha un valore prognostico superiore a quello della misura in ambiente sanitario nella popolazione generale e, fra l'altro, è meglio accettato dai pazienti. Recentemente uno di questi studi ha interessato un gruppo di 4939 ipertesi, trattati, di età superiore ai 60 anni, seguíti in prospettiva per 3 anni al fine di confrontare il valore prognostico della pressione misurata in ambiente sanitario ("office") con quello della pressione misurata dal paziente ("home" o "ambulatory") (**Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al: Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measuraments in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291: 1342**).

Alla fine del periodo di controllo è stato osservato che l'autodeterminazione della pressione arteriosa ha indicato che per ogni 10 mmHg di incremento della pressione sistolica il rischio di eventi cardiovascolari è aumentato del 17,2% (95% CI: 11,0%-23,8%) e che per ogni 5 mmHg di incremento di pressione diastolica il rischio cardiovascolare è aumentato dell'11,7% (95% CI: 5,7%-18,1%). Per questi stessi incrementi di valori pressori la misura della pressione in ambiente sanitario non ha rivelato significative differenze nell'aumento di rischio cardiovascolare. Inoltre è stato rilevato che l'autodeterminazione della pressione ha identificato un sottogruppo rappresentato dal 9% di pazienti con insufficiente controllo dell'ipertensione a domicilio e con ipertensione che appariva controllata in ambiente sanitario.

Gli autori confermano la prognosi favorevole dell'effetto "camice bianco" negli ipertesi trattati e ritengono che il termine " normotensione da camice bianco" o "ipertensione isolata a domicilio" debba essere sostituito da quello di "ipertensione mascherata", come suggerito da Pickering et al (**Pikering TG, Davidson K, Gerin W, et al: Masked hypertension. Hypertension 2002; 40: 795**). Gli autori rilevano che questo fenomeno è osservato dal 7 al 45% dei partecipanti agli studi clinici sul confronto tra le due misure della pressione arteriosa e riconoscono che la sua patogenesi è tuttora non chiarita. A questo proposito, sia gli autori che i già citati Pickering et al hanno osservato una diminuzione della frequenza di questo fenomeno con l'avanzare degli anni, mentre è apparso più frequente nelle donne e negli individui con noti fattori di rischio cardiovascolare (obesità, ipercolesterolemia, iperglicemia). Inoltre in questi soggetti è stata notata una maggiore frequenza di danno degli organi bersaglio (indice di massa ventricolare sinistra, placche carotidee). Questi dati, confermati da altre ricerche, inducono a ritenere, secondo gli autori, che l'ipertensione mascherata rappresenti un indice prognostico sfavorevole e pertanto vada attentamente controllata.

Tubercolosi extrapolmonare

Nonostante i notevoli progressi nella conoscenza dell'infezione tubercolare e nei programmi del suo controllo, la tubercolosi rappresenta tuttora un grave problema di salute pubblica, particolarmente aggravato dalla emergenza dell'infezione verificatasi negli ultimi anni nei paesi occidentali, dovuta all'aumento delle forme causate da micobatteri poliantibiotico-resistenti, all'introduzione nella popolazione di un numero crescente di individui immunocompromessi e alla crescente immigrazione di individui provenienti da paesi di endemia tubercolare.

Un particolare aspetto di questo problema è dato dall'aumento della frequenza delle localizzazioni extrapolmonari dell'infezione tubercolare. È noto che le manifestazioni cliniche della tubercolosi sono variabili, dipendendo dalle variabili caratteristiche del microrganismo e dell'ospite. Prima della comparsa dell'epidemia da HIV le forme polmonari rappresentavano circa l'85% delle manifestazioni tubercolari, mentre negli anni più recenti si è assistito a un aumento di quelle extrapolmonari soprattutto negli individui immunocompromessi. Negli Stati Uniti le forme tubercolari extrapolmonari sono aumentate dal 16% nel 1991 al 20% nel 2001 di tutti i casi di tubercolosi.Recentemente è stato condotto uno studio retrospettivo per valutare l'importanza di fattori demografici nell'incidenza della tubercolosi extrapolmonare e per esaminarne gli aspetti clinici (**Yang Z, Kong Y, Wilson F et al: Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38: 199**). Lo studio ha compreso 705 pazienti, di cui 451 (63%) maschi e 254 (36%) femmine, con tubercolosi, dei quali 85 con tubercolosi extrapolmonare.

In questi ultimi la localizzazione extrapolmonare più frequente è stata quella ossea e/o articolare (27,1%), seguita da quella linfonodale latero-cervicale (17,7%); le forme miliariche, genitourinarie, peritoneali, le altre forme linfonodali e meningee hanno interessato dal 5 al 10% di tutti i casi di tubercolosi extrapolmonare; circa il 15% dei pazienti presentava localizzazioni tubercolari in altre sedi (forma disseminata, pericardio, tessuti molli, mammella, pancreas, colon e laringe).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.147.54.6 Sun, 28 Apr 2024, 18:44:49

Gli autori hanno potuto identificare tre fattori indipendenti di rischio di tubercolosi extrapolmonare: sesso femminile, etnia nera non ispanica, positività per HIV. La prevalenza del sesso femminile concorda con quanto è risultato da recenti studi che hanno indicato una maggiore frequenza di forme extrapolmonari in donne al contrario di quanto osservato per le forme polmonari. Altrettanto dicasi per l'etnia nera non ispanica. Per quanto concerne i soggetti HIV-positivi gli autori ritengono che abbia un ruolo patogenetico rilevante il deficit immunologico. Yang et al (*loc cit*) rilevano di non avere osservato una aumentata predisposizione alla tubercolosi extra polmonare in rapporto all'abuso di etanolo , a differenza di quanto è noto per le forme polmonari. Per quanto riguarda l'età è stata osservata una più alta percentuale di giovani adulti (da 31 a 40 anni) tra le donne che non tra i maschi; secondo gli autori ciò induce a ritenere che l'aumento della popolazione anziana non spiega l'aumento delle forme extrapolmonari verificatosi di recente negli Stati Uniti.

Gli autori concludono affermando che i risultati ottenuti possono contribuire alla conoscenza dell'epidemiologia della tubercolosi extrapolmonare e del contributo di fattori legati all'ospite alla patogenesi dell'infezione.

Antagonisti del recettore V_2 per l'arginina-vasopressina nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) presentano spesso una progressiva ritenzione di volume con edemi e aumento di peso. Nonostante i progressi conseguiti negli ultimi anni con i farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e con i bloccanti beta-adrenergici, molti di questi pazienti vanno incontro a uno scompenso congestizio associato a ipervolemia e iponatriemia, non controllabili con i diuretici dell'ansa.

Recentemente l'interesse delle ricerche è stato rivolto alla possibilità di bloccare l'effetto dell'ormone antidiuretico angina-vasopressina (AVP) il cui livello sierico è nettamente aumentato nell'ICC.

Come noto, l'AVP è un nonapeptido prodotto dell'ipofisi posteriore, la cui secrezione è stimolata dall'aumento dell'osmolalità plasmatica, dalla diminuzione della pressione arteriosa e dalla riduzione della volemia effettiva. Tre recettori mediano l'azione dell'AVP: V_{1A}, presente nelle cellule muscolari vascolari, provoca vasocostrizione e, a livello di miocardio, ipertrofia; V_{1B}, presente nella preipofisi, media il rilascio di ormone adrenocorticotropo, con conseguente rilascio di aldosterone, e V_2, presente nel tubulo distale e nel dotto collettore del rene, riduce l'escrezione di acqua libera.

I diuretici che sono usati nella terapia dell'ICC esplicano un effetto saluretico inibendo essenzialmente il riassorbimento del sodio, producendo così escrezione di acqua. Senonché in caso di iponatriemia, quale si osserva frequentemente nei pazienti con ICC, questi farmaci possono determinare uno squilibrio elettrolitico aggravando l'iponatriemia. Per contro agenti capaci di bloccare il recettore V_2 per l'AVP possono indurre una accentuata escrezione di acqua libera, senza modificare l'equilibrio elettrolitico. Per questo motivo questi agenti sono stati denominati "acquaretici".

Uno dei primi acquaretici oggetto di studio è stato il tolvaptan, che è un antagonista selettivo non peptidico del recettore V_2 per l'AVP, privo di attività agonista e somministrabile una volta al giorno per via orale.

Un contributo alla conoscenza di questo farmaco è stato recentemente pubblicato dal gruppo "Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators" (**Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM et al for ACTIV in CHF Investigators: Effect of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. A randomize controlled trial. JAMA 2004; 291: 1963**).

Si tratta di uno studio clinico in fase 2, randomizzato e controllato con placebo, condotto su 319 pazienti di oltre 18 anni di età, ricoverati in ospedale per un aggravamento dell'insufficienza cardiaca, con frazione ventricolare sinistra inferiore al 40% e con segni di congestione sistemica. Il tolvaptan è stato somministrato per os alle dosi di 30, 60 e 90 mg pro die, in aggiunta alla terapia convenzionale, comprendente anche diuretici non risparmiatori di potassio.

È stata osservata una netta riduzione della volemia – non dipendente dalla dose – superiore a quella rilevata nel gruppo placebo e nei pazienti trattati per controllo con terapia convenzionale comprendente diuretici. Non sono stati osservati ipotensione, aumento della frequenza cardiaca, ipopotassiemia e peggioramento della funzione renale.

Inoltre nei soggetti trattati con tolvaptan che presentavano iponatriemia è stato osservato un rapido e persistente aumento della natriemia. Dopo 60 giorni di trattamento non è stata rilevata una significativa riduzione del rischio di aggravamento dell'ICC. Inoltre è stata osservata una tendenza della mortalità a ridursi nei soggetti trattati; tuttavia gli autori rilevano che questa tendenza è stata statisticamente significativa nei pazienti con elevata azotemia o con grave congestione sistemica.

Gli autori ritengono che i risultati da loro ottenuti confermino l'utilità degli inibitori del recettore V_2 per l'AVP nei pazienti con ICC, tenendo presente che il livello di AVP è elevato anche nei soggetti con disfunzione sistolica e asintomatici, determinando vasocostrizione e fibrosi miocardica (mediate dal recettore V_{1A}) unitamente a ritenzione idrica e iponatriemia (mediate dal recettore V_2).

Gheorghiade et al (*loc cit*) osservano che il tolvaptan si fissa prevalentemente al recettore V_2 per l'AVP che si trova nel rene, determinando aumentata produzione di urine diluite, riduzione del peso corporeo e migliorando i sintomi e i segni dell'insufficienza cardiaca; inoltre, a differenza della furosemide, il tolvaptan incrementa il flusso ematico renale, riduce le resistenze vascolari renali e migliora la filtrazione glomerulare. Gli autori ricordano i risultati di loro precedenti ricerche che hanno indicato che il tolvaptan può normalizzare la natriemia anche in pazienti con cirrosi epatica o sindrome da inappriata secrezione di ormone antidiuretico.

Nel commentare questi risultati, Francis e Wilson Tang (**Francis GS, ,Wilson Tang WH: Vasopressin receptor antagonists. Will the "vaptans" fulfill their promise? JAMA 2004; 291: 2017**) rilevano che essi confermano l'efficacia degli antagonisti del recettore V_2 per l'AVP aprendo la strada all'uso di questi nuovi farmaci, che potrebbero essere denominati "vaptani", nei pazienti con ICC e con iponatriemia ed edemi. Gli autori ritengono peraltro che siano necessari ulteriori studi, prolungati oltre il periodo di 60 giorni, e che debba essere valutata l'associazione di questi antagonisti con gli antagonisti del recettore V_{1A} per l'AVP che, come noto, regola la vasocostrizione e l'ipertrofia del miocardio. A questo proposito vanno ricordati i recenti studi sul conivaptan, che è un antagonista sia del recettore V_{1A} che di quello V_2 (**Udelson H, Smith WB, Hendrix GH et al: Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1A} and V_2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. Circulation 2001; 104: 2417**).