

Malattia celiaca: problemi attuali

Gli studi degli ultimi anni hanno dimostrato che le lesioni dell'intestino tenue tipiche della malattia celiaca (MC) possono evolvere gradualmente, cosicché un'enteropatia lieve può progredire verso l'atrofia dei villi e l'iperplasia delle cripte, qualora sia continuata l'ingestione di glutine. È stato infatti osservato che alcuni pazienti con una lieve enteropatia possono presentare una sintomatologia dipendente dal glutine prima che si sviluppi l'atrofia dei villi (Tursi A, Brandimarte G. **The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. J Clin Gastroenterol** 2003; 36: 13). Queste osservazioni hanno indotto a ritenere necessaria una revisione critica dei criteri di diagnosi di MC. In questo contesto l'attenzione è stata rivolta alla linfocitosi intraepiteliale nell'intestino tenue che precede lo sviluppo delle lesioni tipiche della MC; senonché è stato frequentemente osservato che meno della metà dei soggetti con linfocitosi intraepiteliale evolve verso la MC (Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. **Significance of intraepithelial lymphocytosis in small-bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. Am J Gastroenterol** 2003; 98: 2027).

Per contro, la ricerca degli anticorpi anti-endomisio (EmA) nel siero e degli anticorpi anti-transglutaminasi nei tessuti (tTG-ab) ha mostrato una validità come mezzo sensibile e specifico nello screening della MC (Rostom A, Dubè C, Cranney A, et al. **The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology** 2005; 128: S38).

In un recente studio clinico randomizzato e controllato è stato studiato l'effetto dell'assunzione di glutine in soggetti adulti EmA-positivi con sospetta MC, che alla biopsia intestinale presentavano linfocitosi intraepiteliale, ma con normale architettura dei villi (Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, et al. **Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized controlled clinical study. Gastroenterology** 2009; 136: 816).

Gli autori hanno esaminato, mediante biopsia del tenue e quadro clinico, 70 soggetti adulti con positività per EmA; di questi, 23 che presentavano soltanto una lieve enteropatia, sono stati randomizzati a continuare una dieta con glutine o a seguire una dieta priva di glutine (GFD, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "gluten free diet"); dopo un anno sono stati eseguiti controlli clinici, sierologici e istologici. Gli altri 47 soggetti, che presentavano una alterazione dell'architettura dei villi tipica di MC, sono serviti di controllo.

È stato osservato che nei soggetti mantenuti a una dieta contenente glutine la struttura istologica della mucosa del tenue è andata progressivamente deteriorandosi e so-

no persistiti abnormi titoli anticorpali e sintomi di MC. Per contro, nei soggetti mantenuti a GFD la sintomatologia si è attenuata e i titoli anticorpali sono diminuiti; il quadro infiammatorio intestinale si è attenuato analogamente a quanto si è verificato nei soggetti di controllo con MC.

Gli autori ritengono che questi risultati dimostrino che i pazienti con una enteropatia lieve tipica di MC e con positività per EmA presentino una condizione dipendente dal glutine. Ciò ha trovato conferma nell'osservazione che, quando la dieta con glutine è stata continuata, sono apparsi evidenti la progressione delle lesioni intestinali, la persistenza della abnorme sierologia e della sintomatologia; invece, la GFD ha mostrato un effetto, definito dagli autori "indiscutibile", sia nei soggetti con lieve enteropatia che in quelli con MC clinicamente conclamata. Inoltre gli autori sottolineano che tutti i partecipanti allo studio hanno presentato un quadro HLA tipico di MC a conferma di una intolleranza genetica al glutine.

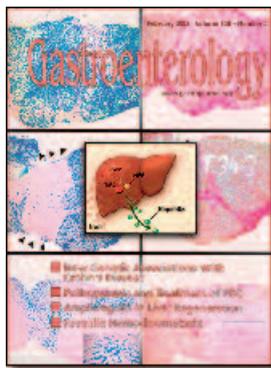
Viene rilevato che la MC presenta un *continuum* da una forma iniziale di lieve danno intestinale a un quadro clinico-patologico conclamato; ciò consente di diagnosticare retrospettivamente una MC latente nei pazienti che presentano un lieve danneggiamento della mucosa intestinale, ma che in seguito sviluppano atrofia dei villi durante dieta contenente glutine.

Si evidenzia che, prima della comparsa dell'atrofia dei villi, i pazienti con MC latente possono presentare dolori addominali, diarrea, ritardato accrescimento, perdita di peso, anemia, astenia, amenorrea od osteopenia. In questa eventualità è necessario non ritardare la GFD fino alla comparsa di atrofia dei villi, perché alcune complicanze della MC, come ritardato accrescimento, osteopenia e anomalie dentarie, possono rimanere permanenti se non tempestivamente trattate. A questo proposito sono citati recenti studi che hanno dimostrato l'utilità di un'alimentazione di prova con contenuto in glutine per identificare pazienti intolleranti al glutine (Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, et al. **Celiac disease without villous atrophy. Revision criteria called for. Dig Dis Sci** 2001; 46: 879).

Gli autori osservano che il riconoscimento di una lieve enteropatia non è sufficiente per la diagnosi di MC; tuttavia l'associazione di questo rilievo alla misura degli EmA può attendibilmente indicare la presenza di una MC.

In questo studio viene ricordato che l'intolleranza al glutine dei soggetti EmA-positivi può essere dimostrata anche con la misura dei tTG-ab; tuttavia gli autori avvertono che i risultati di questa misura possono variare tra i diversi laboratori in rapporto ai metodi adoperati e che è stato segnalato che il valore predittivo positivo dei tTG-ab nella MC può essere notevolmente basso (Hopper D, Cross S, Hurlstone D, et al. **Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. BMJ** 2007; 334: 729).

In conclusione, lo spettro della MC appare più ampio di quanto finora ritenuto e sarebbe opportuno rivedere gli attuali criteri diagnostici. In questo contesto gli autori ritengono che il termine di "intolleranza genetica al glutine" potrebbe meglio definire questa malattia.



Un altro aspetto della MC che è venuto manifestandosi negli ultimi anni riguarda l'aumento della prevalenza e della mortalità della malattia non diagnosticata.

In una ricerca condotta negli Stati Uniti in 9133 giovani adulti sani seguiti per 45 anni, sono stati studiati l'esito di una MC non diagnosticata e la prevalenza di questa malattia. I controlli sono stati eseguiti mediante misura dei tTG-ab e, se positiva, con successiva misura degli EmA, escludendo la diagnosi di MC se i tTG-ab sono risultati negativi (**Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology 2009; 137: 88**).

È stato osservato che una MC non diagnosticata comporta un rischio di mortalità aumentato di 4 volte rispetto ai soggetti senza segni sierologici di MC. Inoltre risulta un netto incremento della prevalenza di MC negli Stati Uniti. Gli autori rilevano che il loro studio conferma precedenti segnalazioni di aumentata mortalità della MC (**Metzger MH, Heir M, Maki M, et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. Eur J Epidemiol 2006; 21: 359**).

Gli autori ritengono pertanto che un precoce riconoscimento e tempestivo trattamento di una MC in fase asintomatica risultino utili, sia perché anche in questa fase la malattia è sensibile alla GFD, sia perché una MC non diagnosticata si associa ad aumentata mortalità.

Per quanto concerne l'aumento di circa 4 volte della prevalenza della MC, gli autori riconoscono che al momento attuale non ne sono note le cause e sono state emesse varie ipotesi, come le variazioni nella lavorazione dei cereali con conseguenti modificazioni delle prolamine verificatesi negli ultimi 40 anni (**Cabrera-Chavez F, Rouzand-Sandez O, Sotelo-Cruz N, et al. Transglutaminase treatment of wheat and maize prolamins of bread increases the serum IgA reactivity of celiac disease patients. J Agric Food Chem 2008; 56: 1387**); altre ipotesi riguardano le modificazioni, verificatesi negli ultimi anni, delle malattie infettive dell'infanzia e la prevalenza di malattie autoimmunitarie.

Un altro aspetto della MC recentemente evidenziato concerne i pazienti con sindrome da intestino irritabile (IBS: "intestinal bowel syndrome") che si trovano ad alto rischio di lesioni intestinali tipiche di MC e regredibili con GFD (**Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME III criteria referred to a secondary care. Lancet 2001; 358: 1504**).

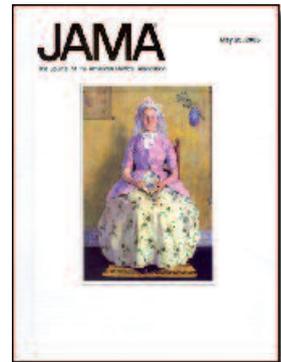
Una ricerca sistematica e una meta-analisi sui rapporti tra IBS e MC sono state eseguite da Ford et al, per valutare la prevalenza complessiva della MC in soggetti che soddisfino i criteri diagnostici di IBS e stimare l'aumento di rischio di MC in questi pazienti a confronto con soggetti senza IBS (**Ford A, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic test for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel disease. Systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169: 651**).



È stato osservato che la prevalenza di MC, confermata da positività per EMA e tTg-ab e dalla biopsia duodenale, in soggetti soddisfacenti i criteri diagnostici di IBS è stata di circa il 4%. In particolare, il valore predittivo positivo di MC confermato dalla biopsia duodenale è stato del 92% per anticorpi IgA anti-gliadina. È stato anche rilevato che i soggetti con sintomatologia di IBS hanno presentato positività per EMA e tTG-ab tre volte più frequentemente che i soggetti senza sintomi di IBS; inoltre questi soggetti sierologicamente positivi hanno presentato una frequenza quattro volte maggiore di positività alla biopsia duodenale. Secondo gli autori, questi risultati sono importanti perché dimostrano la possibilità di diagnosticare precocemente una MC in pazienti con quadro clinico di IBS e, a questo proposito, sono citati i risultati di studi che hanno valutato in soggetti con IBS la prevalenza di MC trattabile con GFD, prevalenza che si è aggirata tra il 3 e il 5% (**Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 1699**).

Gli autori ricordano che circa la metà dei pazienti con MC presenta segni di osteoporosi quando è misurata la densità minerale ossea, sebbene sia incerto se ciò comporti un accresciuto rischio di fratture; con la GFD è possibile migliorare tali condizioni e per questo è consigliabile un precoce riconoscimento della malattia e un precoce intervento. Gli autori ricordano ancora che la MC comporta un rischio di neoplasie maligne gastrointestinali e di linfomi non-Hodgkin, che può essere ridotto con la precoce istituzione di una GFD. Concludono ritenendo utile uno screening della MC in soggetti che soddisfano i criteri diagnostici di IBS, al fine di prevenire queste complicanze a lungo termine.

A proposito della mortalità per MC e dei suoi rapporti con il caratteristico quadro istopatologico del tenue, è stato recentemente condotto un ampio studio retrospettivo, basato sui reperti della biopsia duodenale/digiunale, in pazienti con MC in varia fase clinico-patologica (**Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. JAMA 2009; 302: 1171**).



Lo studio è stato eseguito nella convinzione che l'introduzione dei marcatori sierologici di MC abbia consentito l'identificazione di soggetti con quadro clinico meno marcato e ciò ha probabilmente sovrastimato il rischio di mortalità per questa malattia. Per la diagnosi di MC è richiesta l'atrofia dei villi, ma vi sono scarse conoscenze sulle conseguenze a lungo termine di lesioni infiammatorie non specifiche del tenue in assenza di atrofia dei villi. D'altra parte è noto che vi sono pazienti con MC positivi sierologicamente, ma con mucosa intestinale normale e che questa condizione è definita "latente" (vedi Kurppa et al, *loc cit*) ed è stato osservato che questa siero-positività comporta un rischio di mortalità, sebbene non sia ancora definitivamente accertato quali siano le conseguenze di tale quadro sierologico (**Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity". World J Gastroenterol 2007; 13: 146**).

Ludvigsson et al (*loc cit*) hanno osservato un aumento di mortalità indipendente dal quadro istopatologico, ma di modesta entità, con un rapporto di rischio (HR: "hazard ratio") complessivo di 1,39, cioè minore rispetto a quanto riferito in precedenti studi nei quali, secondo gli autori, sono stati probabilmente inclusi casi di MC complicata oppure con malattia più spesso sintomatica e in fase altamente attiva, perché diagnosticati prima dell'introduzione dei marcatori sierologici. A questo proposito gli autori riportano i risultati di recenti studi che hanno indicato un aumentato rischio di *obitus* in pazienti con sintomi da malassorbimento, ma non in quelli con sintomatologia lieve o identificati soltanto con i marcatori sierologici (Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al; Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives. *Lancet* 2001; 358: 356).

Gli autori hanno rilevato un aumento del rischio di mortalità per MC nel primo anno dopo la diagnosi, probabilmente dovuto a una situazione di persistente infiammazione intestinale, anche dopo introduzione di GFD.

In questo studio è richiamata l'attenzione sulla possibilità che alcuni pazienti presentino un'infiammazione intestinale non specifica, non correlata a MC, e si riconosce che non è stato possibile escludere questa evenienza. Inoltre non è stata valutata l'influenza del fumo di tabacco, che alcuni ritengono associato ad accresciuta mortalità.

Gli autori concludono affermando: 1) che un aumentato rischio di *obitus* è presente nei pazienti con MC, sia nei casi confermati dalla biopsia, sia in quelli con infiammazione intestinale e nelle forme lievi o latenti di malattia, sebbene un rischio assoluto appaia modesto; 2) che il rischio di mortalità è più elevato nei bambini con MC e 3) che malattie cardiovascolari e neoplasie maligne rappresentano le principali cause di morte.

Nel commentare questi risultati, Gree (Gree PHR. Mortality in celiac disease, intestinal inflammation and gluten sensitivity. *JAMA* 2009; 302: 1225) sottolinea che essi indicano che anche le forme di MC definite "latenti" comportano un aumentato rischio di mortalità; si tratta in genere di pazienti che presentano un normale reperto biotico, ma con positività delle prove sierologiche o che spesso sono stati tardivamente diagnosticati per un non adeguato numero di prelievi biotici.

A questo proposito Gree (*loc cit*) ricorda che l'atrofia dei villi può essere non uniforme, rendendo necessario eseguire almeno tre prelievi (Gree PHR. Celiac disease: how many biopsies for diagnosis? *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1088). Come noto, negli Stati Uniti, queste forme di MC sono diagnosticate come "ipersensibilità al glutine" e debbono ricevere una particolare attenzione, perché comportano varie complicanze neurologiche e psichiatriche.

Fattori di rischio dell'aneurisma dell'aorta addominale

L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è una condizione patologica gravata da una prognosi infausta a causa del rischio di rottura, la cui incidenza è aumentata negli ultimi venti anni. Ciò è stato in parte attribuito alla prolungata sopravvivenza della popolazione generale e anche al numero crescente di AAA che attualmente sono identificati e trattati grazie all'introduzione di programmi di screening e alla diffusione di metodi di immagine in grado di evidenziare la loro presenza in fase asintomatica.

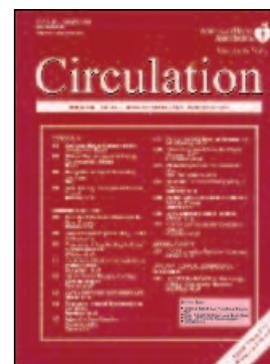
Numerosi studi hanno indicato che l'AAA è dovuto a lesioni arteriosclerotiche, ma che sono responsabili anche alterazioni del metabolismo del tessuto connettivo. In effetti sono ritenuti fattori di rischio dell'AAA gli stessi fattori di rischio dell'arteriosclerosi, come fumo di tabacco, sesso maschile, età, ipertensione e iperlipidemia e, recentemente, anche etanolo (Wong DR, Willett WC, Rimm EB. Smoking, ipertensione, alcohol consumption and risk of abdominal aortic aneurysm in men. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 838).

In uno studio prospettico condotto a Tromsø in Norvegia sulla popolazione generale sono stati esaminati 2035 uomini e 2310 donne che avevano da 25 a 82 anni di età nel 1994, identificando i fattori di rischio di AAA nei successivi sette anni (Forsdahl SE, Singh K, Solberg S, et al. Risk factors for abdominal aortic aneurysm. A 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. *Circulation* 2009; 119: 2202).

È stato osservato che sesso maschile, età avanzata, basso livello di colesterolo HDL (HDL-C) e fumo di tabacco sono nettamente associati ad AAA e che anche ipertensione, ipercolesterolemia totale e uso di statine rappresentano importanti fattori di rischio. Per quanto riguarda in particolare i livelli lipidemici, gli autori confermano le osservazioni di autori precedenti, secondo cui, nei confronti della ipercolesterolemia totale, il rischio di AAA è apparso associato ai livelli più elevati ed è principalmente associato al livello di HDL-C; infatti nella casistica degli autori i soggetti con HDL-C $\geq 1,83$ mmol/L (>70) hanno mostrato un'incidenza di AAA del 70% più bassa dei soggetti con HDL-C $< 1,25$ mmol/L (<40). Contrariamente a quanto osservato in un precedente studio dello stesso gruppo, non è stata rilevata associazione tra rischio di AAA e livello sierico di fibrinogeno, mentre un'analisi incrociata ha indicato che una bassa conta delle piastrine è correlata a più alta prevalenza di AAA. Gli autori non sanno spiegarsi questi rilievi, ma ritengono in proposito che iperfibrinogenemia e ipoplastrinemia siano piuttosto conseguenze anziché cause di AAA.

Per quanto concerne il rapporto tra AAA e ipertensione, lo studio rileva che i risultati degli studi finora noti non concordano, ma che le analisi che hanno tenuto conto delle differenze tra i sessi hanno indicato che l'aumento della pressione sistolica oltre 160 mmHg e di quella diastolica oltre 95 mmHg o l'uso di farmaci antiipertensivi è significativamente associato all'AAA soltanto nelle donne.

Vengono riportati i risultati di studi che hanno mostrato che l'uso di statine può ridurre l'incidenza di AAA (Schoultens O, van Laamen JH, Boersma E, et al. Statins are associated with reduced infrarenal abdominal aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 21).



Tuttavia nella casistica di Forsdahl et al (*loc cit*) ciò non ha trovato conferma, probabilmente, secondo gli autori, perché le statine sono adoperate nella popolazione generale studiata soltanto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come potrebbe essere dimostrato dal fatto che, nella loro casistica, le statine sono state usate soprattutto in pazienti con note condizioni cardiovascolari o con diabete rispetto agli altri soggetti (7,5% contro 0,7%).

Gli autori insistono nel confermare il netto rapporto tra fumo di tabacco e incidenza di AAA e precisano che, a questo riguardo, hanno influito sia la durata del fumo che il numero di sigarette consumate *pro die*, anche se la durata è apparsa più rilevante.

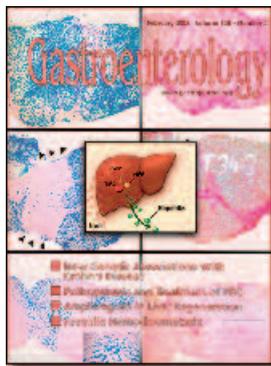
In contrasto con Wong et al (*loc cit*) non è stata osservata alcuna significativa associazione tra AAA ed etanolo; gli autori sottolineano tuttavia che nella loro casistica il consumo di alcolici è stato inferiore rispetto alla casistica di Wong (*loc cit*).

Non è stata rilevata associazione tra rischio di AAA e filtrato glomerulare, come recentemente segnalato (Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, et al. **Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. Ann Epidemiol 2007; 17: 669**); secondo gli autori ciò potrebbe essere dovuto al fatto che in quello studio sono stati inclusi casi di AAA già clinicamente identificati e potrebbe anche indicare che il ridotto filtrato glomerulare potrebbe essere il risultato anziché la causa dell'AAA.

Concludendo, i fattori di rischio di AAA sono gli stessi dello sviluppo di manifestazioni arteriosclerotiche e che i risultati da questo studio ottenuti possano essere utili per identificare soggetti a rischio e per indicare per quali di questi soggetti potranno essere utili programmi di screening.

Indici prognostici nella pancreatite acuta

La pancreatite acuta (PA) presenta un decorso variabile; infatti, sebbene nella maggioranza dei casi si tratta di una condizione autolimitante, fino al 15% dei pazienti presenta un decorso progressivamente aggravante fino all'*obitus*, dovuto al rapido evolversi di un processo distruttivo locale verso una infiammazione sistemica e una disfunzione multiorganica (Banks PA, Freeman ML. **Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379**). Di qui la necessità di riconoscere quanto più precocemente possibile la tendenza alla progressione della PA. In proposito sono noti recenti dati che indicano che la durata media di degenza dei pazienti con PA in ospedale è di 1 giorno prima di essere inviati, a causa del progressivo aggravamento, a Unità di terapia intensiva (Harrison

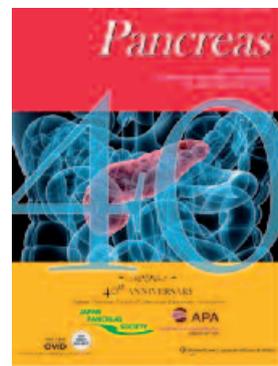


DA, D'Amico G, Singer M. **The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. Crit Care Med 2007; 35: 1703**). Pertanto le prime 24 ore di ricovero rappresentano una finestra terapeutica durante la quale si debbono identificare i pazienti ad accresciuto rischio di aggravamento al fine di adottare un adeguato trattamento. Le attuali linee guida consigliano, in queste evenienze, un trattamento urgente e intensivo

con abbondante infusione di liquidi al fine di migliorare il microcircolo pancreatico e, di conseguenza, il danno tessutale locale e prevenire le complicanze sistemiche (Banks et al, *loc cit*).

Recentemente sono stati proposti alcuni punteggi per identificare la prognosi di questi pazienti (Harrison et al, *loc cit*) che si fondano essenzialmente sulla misura dell'azoto ureico plasmatico (BUN: "blood urea nitrogen"), dell'ematokrito e dell'emoglobina (Hb). Tuttavia, al momento attuale, non vi sono dati concordi sull'uso di questi parametri nella valutazione iniziale della PA.

In un recente ampio studio clinico osservazionale condotto in base ai dati raccolti in 69 ospedali degli Stati Uniti dal gennaio 2003 al dicembre 2006 su 5819 pazienti ricoverati per PA, è stata valutata l'accuratezza diagnostica della misura in serie di BUN rispetto alla misura in serie di Hb, quali indici prognostici per prevedere l'*obitus* (Wi BU, Hohannes RS, Sun X, et al. **Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; 137: 129**). Inoltre sono state valutate le variazioni nel tempo di altre correnti prove di laboratorio usate allo stesso scopo. Gli autori dichiarano di aver valutato BUN e Hb come marcatori prognostici nella PA, in primo luogo perché si tratta di due esami di laboratorio ampiamente disponibili, di facile e rapida esecuzione e, non ultimo, di minimo costo. Inoltre gli autori ricordano che BUN e Hb sono marcatori che possono essere in correlazione con le modificazioni del volume intravascolare; BUN in particolare è stato incorporato in molti sistemi clinici prognostici di punteggio, sebbene in alcuni studi sia stata identificata l'emoconcentrazione, misurata con l'ematokrito, come importante marcatore prognostico indipendente nella PA (Brown A, Orav J, Banks PA. **Hemoconcentration as an early risk factor for organ failure and necrotizing pancreatitis. Pancreas 2000; 20: 367**).



In questo studio è stato osservato che il livello medio di BUN è risultato persistentemente elevato nei pazienti con PA non sopravvissuti rispetto a quelli sopravvissuti nelle prime 48 ore di ricovero. Inoltre un aumento di BUN all'ingresso in ospedale e un suo aumento nelle prime 24 ore di ricovero sono risultati associati con aumentata mortalità, indipendentemente da età, sesso e livello di Hb. Infine la misura in serie di BUN ha rappresentato il marcatore più accurato quale unico indice prognostico a confronto con altre prove di laboratorio sia al momento del ricovero che dopo 24 e 48 ore. Gli autori rimarcano in proposito che le modificazioni precoci di BUN hanno consentito di prevedere la mortalità dopo controllo con altre prove di laboratorio, compresa, sottolineano, la misura della creatinemia. Per contro, né la misura di Hb all'ingresso in ospedale, né le sue variazioni a 24 ore sono risultate associate a mortalità aumentata.

Gli autori danno molta importanza alla netta associazione osservata tra l'entità dell'aumento di BUN a 24 ore dal ricovero e la mortalità e riferiscono che ad ogni incremento di 5 mg/dL di BUN è corrisposto un aumento del rischio di *obitus*, mentre i pazienti che hanno avuto una diminuzione di BUN nelle prime 24 ore di ricovero hanno presentato una ridotta mortalità.

Concludendo, ritengono che un elevato livello di BUN al ricovero costituisca un segnale che deve indurre a istituire un trattamento intensivo e che il controllo del BUN in serie nelle prime 24 ore di ricovero fornisce valide informazioni sull'efficacia della terapia e sulla progressione della malattia. Ritengono inoltre che la misura di BUN, associata ad altri parametri, come flusso urinario e monitoraggio emodinamico possano indicare in futuro nuovi bersagli nella terapia intensiva della PA.

Aumento della pressione sistolica polmonare con l'avanzare dell'età

Nella circolazione sistemica la progressiva rigidità arteriosa correlata all'età contribuisce all'ipertensione sistolica degli anziani, accrescendo il rischio di mortalità e morbilità. Una minore attenzione è stata riservata alle modificazioni della pressione sistolica dell'arteria polmonare (PSAP) dovute all'età, alle loro cause e al loro significato prognostico. Queste modificazioni consistono in un rimodellamento delle arterie con conseguente rigidità e aumento della PSAP e aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistro che a sua volta può determinare una disfunzione ventricolare diastolica correlata all'età che può aggravarsi con varie condizioni cardiopolmonari frequenti nell'età avanzata.

Recentemente è stato condotto uno studio su 2042 soggetti di età uguale o superiore ai 45 anni che sono stati seguiti per oltre 3 anni eseguendo ecocardiografia Doppler, determinazione della pressione diastolica ventricolare sinistra e prove di funzione polmonare; per valutare la rigidità arteriosa è stata determinata la pressione arteriosa differenziale (**Lam CSP, Borlaug PA, Kane GC, et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. Circulation 2009; 119: 2663**).

Gli autori hanno osservato che la pressione dell'arteria polmonare aumenta con l'età; tale incremento è apparso associato ad aumento della pressione differenziale e della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, indicando che la rigidità arteriosa correlata all'età e la disfunzione diastolica contribuiscono ad accrescere la pressione arteriosa polmonare. In questo studio è stato inoltre rilevato che l'aumento della PSAP è associato ad aumento della mortalità per tutte le cause, indipendentemente dall'età e dalla presenza di malattie cardiopolmonari.

Gli autori ricordano che la pressione arteriosa polmonare è determinata dalla gittata cardiaca, cioè dalla quantità di sangue che attraverso il circolo polmonare, dalle proprietà intrinseche di questo, cioè resistenza, compliance, impedenza, e dalla pressione diastolica ventricolare sinistra. Si richiama l'attenzione sul fatto che, contrariamente a quanto si vede nella circolazione sistemica, nella quale la pressione venosa è molto bassa a confronto con la pressione arteriosa, nel circolo polmonare la pressione venosa polmonare è considerevolmente più alta in relazione alla pressione arteriosa polmonare; pertanto un aumento della pressione venosa polmonare, determinato prevalentemente dalla disfunzione diastolica può condurre all'aumento della PSAP; nel caso che la disfunzione diastolica si trovi in fase avanzata, la presenza di ridotta compliance dell'atrio sinistro può contribuire all'aumento della PSAP indipendentemente dalla pressione di riempimento.

È stato rilevato che l'incremento della PSAP correlato all'età è analogo all'aumento della pressione sistolica nell'anziano ed è collegato alla rigidità arteriosa. Inol-

tre, come una ipertensione sistolica isolata predispone a più alto rischio di evento cardiovascolare e di mortalità, anche modesti incrementi di pressione arteriosa polmonare hanno significato prognostico sfavorevole.

Gli autori riferiscono di aver trovato difficoltà nel distinguere quanta parte dell'aumento della PSAP sia da collegare alle modificazioni, correlate all'età, del tono vascolare a confronto con la rigidità arteriosa, rilevando che, nel circolo sistemico, la resistenza vascolare media rimane invariata con l'età e gli incrementi pressori sono prevalentemente correlati alla rigidità. Nel circolo polmonare il rimodellamento arterioso appare correlato all'età e la significativa associazione tra PSAP e pressione differenziale misurata al braccio indicano, secondo gli autori, che la rigidità arteriosa contribuisce ad aumentare la pressione sia nel circolo polmonare che in quello sistemico.

Secondo gli autori, l'associazione indipendente della PSAP con l'aumento della mortalità, da loro identificata, induce a ritenere che la PSAP possa rappresentare un nuovo fattore di rischio cardiovascolare. Viene sottolineato che ancora non è chiaro se l'aumento della pressione arteriosa polmonare debba essere trattato; tuttavia, data l'importanza della disfunzione diastolica, probabilmente la terapia dovrà essere diretta sia al ventricolo sinistro che ai vasi polmonari. In questa direzione potranno essere avviati i futuri studi.

Nel commentare questi risultati, Gomberg-Maitland M (**Gomberg-Maitland M. Something subtle about death. Isolated systolic pulmonary pressure. Circulation 2009; 119: 2647**) rileva che essi indicano che la PASP aumenta con l'età e che una PASP "relativamente" bassa, da 24 a 28 mmHg, che spesso non è presa in considerazione in un soggetto normale, ha un significativo valore prognostico di mortalità in soggetti con note condizioni cardiache. Inoltre questi valori possono rappresentare marcatori di iniziale disfunzione diastolica e possono essere considerati utili indici di fattori di rischio.

Valore della misura del livello sierico della coeptina sierica nell'esclusione dell'infarto miocardico acuto

Di fronte a un paziente che si presenta con un dolore precordiale a un Reparto di Emergenza è indispensabile ed essenziale una rapida valutazione clinica al fine di una precisa diagnosi e una tempestiva terapia; in queste situazioni l'elettrocardiogramma (ECG) e la misura delle troponine sieriche sono i fondamenti della diagnosi secondo le recenti linee guida (**Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2173**). Infatti questi due parametri consentono di identificare un infarto miocardico acuto (IMA) entro tre ore dall'ingresso in ospedale nella grande maggioranza dei pazienti, offrendo l'opportunità di iniziare un adeguato trattamento (**Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 210**). È noto tuttavia che la maggioranza dei pazienti che si presentano con un sospetto IMA alla fine dimostra di non averlo e che l'esclusione di un IMA è un procedimento che richiede tempo; d'altra parte da un quarto a un terzo dei pazienti con IMA si presentano senza significative alterazioni elettrocardiografiche.

Inoltre una delle più rilevanti limitazioni della misura delle troponine sieriche è data dalla ridotta sensibilità alla presentazione del paziente, dovuta al ritardato aumento della loro concentrazione in circolo. In conseguenza di questi eventi l'esclusione di un IMA può richiedere fino a 9 ore di ripetuti prelievi di sangue. È pertanto ritenuto necessario poter disporre di parametri bio-chimici che consentano un rapido riconoscimento o una rapida esclusione di un IMA.

Negli ultimi anni un accresciuto interesse è stato dedicato al sistema dell'arginina-vasopressina che esplica un importante ruolo nella regolazione della risposta endogena individuale allo stress (**Jtoi K, Jiang YR, Iwasaki Y, et al. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. J Neuroendocrinol 2004; 16: 348**). È stato osservato, al riguardo, che il livello di arginina-vasopressina è aumentato nell'insufficienza cardiaca e in condizioni di shock. Senonché le ricerche su questo ormone sono state ostacolate finora dalla sua instabilità in circolo (emi-vita da 5 a 15 min) e dalla sua adesione alle piastrine. Queste difficoltà sono state superate misurando la coceptina, che è il terminale-C del pro-ormone vasopressina, secreto stechiometricamente con l'arginina-vasopressina dalla neuroipofisi e che è molto più stabile di questa. È stato osservato che la coceptina è notevolmente elevata dopo IMA e consente di prevederne l'esito (**Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and a prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. Circulation 2007; 115: 2103**), anche se, al momento attuale, non è noto il suo valore diagnostico.

In un recente studio sono stati esaminati 487 consecutivi pazienti presentatisi a un reparto di emergenza con sintomi suggestivi di IMA (**Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 60**).

Oltre all'ECG e alla misura delle troponine sieriche, è stata misurata la concentrazione sierica di coceptina, avvalendosi di un metodo immunoluminometrico "sandwich". È stato osservato che l'area sotto la curva (AUC) della coceptina sierica è risultata in media di 0,97 (95% CI: 0,95-0,98), cioè, significativamente più elevata di quella della troponina T (95% CI: 0,80-0,92); l'associazione del livello di coceptina di <14 pmol/L con quello di troponina T di ≤0,01 µg/L ha consentito di escludere un IMA con una sensibilità del 98,8% e un valore predittivo negativo del 99,7%.

Gli autori ritengono pertanto che l'uso di questi due parametri, troponina T, marcatore di necrosi miocardica, e coceptina, marcatore di stress endogeno, consentano una rapida esclusione di un IMA in pazienti presentatisi a un reparto di emergenza per un dolore precordiale. In questa casistica il livello sierico di coceptina è risultato significativamente più elevato nei pazienti con IMA che con altre diagnosi, anche quando il livello di troponina era ancora normale. Gli autori sottolineano, peraltro, che il livello della coceptina non ha fornito alcuna ulteriore informazione nei pazienti che hanno presentato un tardivo aumento di troponina. Secondo gli autori questi risultati potrebbero consentire di ridurre il prolungamento degli ECG e dei prelievi di siero per la misura della troponina per l'esclusione di un IMA nei pazienti che presentano un ritardato aumento delle troponine e normale o aspecifico aspetto dell'ECG.

Valore prognostico dell'ecocardiogramma da sforzo

Per la diagnosi e la stratificazione dei pazienti con sospetta coronariopatia recenti linee guida danno la preferenza, quale iniziale prova non invasiva, all'elettrocardiogramma (ECG) da sforzo (**Gibbon RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. American College of Cardiology/American Heart Association 2002 guideline update for exercise testing: summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1531**).



L'ecocardiografia da sforzo (ES) è un'altra tecnica ritenuta utile a questo scopo (**Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendation for performance, interpretation and application of stress echocardiography. J Am Coll Echocardiography 2007; 20: 1021**).

Questi concetti sono basati sulla nozione che le anomalie della motilità della parete miocardica (WMA: "wall motion abnormalities") compaiono più precocemente dell'angina e delle alterazioni del tratto ST, che come noto, rappresentano i punti di riferimento dell'ECG da sforzo. L'ES è inoltre in grado di fornire informazioni paragonabili a quelle delle tecniche nucleari per immagini.

È noto che i pazienti con sospetta coronariopatia, che non presentano dolore precordiale e anomalie all'ECG da sforzo, possono essere ritenuti a basso rischio di eventi cardiaci e pertanto, data la minore sensibilità di questa prova, può rendersi difficile il riconoscimento del rischio.

Recentemente è stata valutata l'utilità dell'ES nel prevedere la mortalità a lungo termine e gli eventi cardiaci in pazienti con normale ECG da sforzo (**Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic test. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1981**).

Gli autori hanno studiato 4004 pazienti consecutivi (2538 uomini) di età media di 59,6 ± 12,5 anni che all'ECG da sforzo non hanno presentato dolore precordiale o anomalie ischemiche elettrocardiografiche. È stato valutato l'indice di motilità della parete miocardica (WMSI: "wall motion score index") sia a riposo che dopo sforzo calcolando la differenza (Δ WMSI).

È stato rilevato che una significativa percentuale di pazienti con coronariopatia nota o sospetta e normale ECG da sforzo ha presentato nel corso dell'ES anomalie della motilità della parete miocardica di nuova insorgenza o peggiorate e questi dati hanno fornito un indice prognostico per la predizione della mortalità e di eventi cardiaci. Nel complesso, in questo studio, 1 su 6 pazienti senza dolore precordiale o anomalie ischemiche elettrocardiografiche alla prova da sforzo ha presentato WMA di nuova insorgenza o aggravate; inoltre 2 su 3 pazienti con anomalie ischemiche presentavano una este-

sa lesione ischemica e 1 su 3 mostrava un interessamento multivasale.

Secondo gli autori, la superiore accuratezza diagnostica dell'ES si traduce in una migliore stratificazione dei pazienti. Infatti, sebbene i pazienti che non hanno dolore precordiale o anomalie elettrocardiografiche durante lo sforzo si trovino generalmente a minore rischio di eventi cardiaci, l'uso dell'ES consente di identificare tra questi soggetti quelli a maggior rischio. È stato infatti notato che la mortalità annuale e gli eventi cardiaci maggiori sono stati più frequenti nei pazienti con ischemia dimostrata soltanto con l'ES, mentre un'ES normale ha indicato una prognosi migliore.

Nel commentare questo studio, Flachskampf et al (Flachskampf FA, Rost C. **Stress echocardiography in known or suspected coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1991**) ritengono che la sua importanza risieda essenzialmente nel notevole valore prognostico dell'ES in pazienti che risultano negativi al tradizionale ECG da sforzo. Essi rilevano, fra l'altro, che questa prova è rapida, innocua ed esente da radiazioni ionizzanti; specialmente, sottolineano, in un'epoca di "esplosiva crescita" di altre tecniche che non sempre hanno dimostrato utilità. Una difficoltà, secondo gli autori, è quella di stabilire se l'ECG da sforzo debba ancora essere la prova di scelta, relegando le prove per immagine, come l'ecocardiografia, soltanto alle situazioni in cui l'ECG non è interpretabile.

Soma e psiche nelle "Memorie" di Sherlock Holmes

Argomento non peregrino è il ruolo dello stress, o più in generale, di fattori psicologici come concausa di patologia fisica (vedi anche in questa rivista la rassegna di Veneroni et al. a pagina 559). Conan Doyle, medico e scrittore, già più di un secolo fa sembrava non avere dubbi in proposito. Il suo super-razionale Sherlock Holmes, pressoché infallibile detective, ha disseminato tale convinzione lungo i numerosi racconti delle proprie "Memorie" (BMJ 2009; 339: 1149). Nel capitolo "L'enigma di Reigate", ad esempio, il dottor Watson ci descrive un Holmes febbricitante ed allettato dopo un'indagine talmente difficile da averlo tenuto al lavoro non meno di quindici ore al giorno. E ne "Il mistero di Gloria Scott", il protagonista Victor Trevor così spiega la morte di suo padre: «Due giorni or sono ha ricevuto una lettera che lo ha gettato nella di-



sperazione: mani nei capelli, ha pianto l'intera notte andando su e giù, senza riposo, nella sua stanza; infine, si è accasciato sul divano e quando sono accorso ad aiutarlo, ho visto che l'ictus lo aveva già devastato...». Analoga sorte per la vedova del colonnello Barclay ne "Il caso dell'uomo deforme": la mancata elaborazione del lutto provoca all'inconsolabile gentildonna una meningite virale o qualcosa di similmente severo (Holmes-Doyle se la cava con la generica definizione di «brain fever»...). Questa malattia – una encefalite indotta da shock emozionale – insorge bruscamente anche nell'appassionata personalità di Rachel, altra dama (gallese) che arde d'amore per un cinico, fedifrago amante ("Il rituale dei Musgrave")... Aneddoti, spigolature: tanto prossime ad una prolifica fantasia, quanto lontane da qualsiasi evidenza scientifica.