



Recenti studi sull'edema periferico da calcio-antagonisti

È noto che per controllare l'ipertensione arteriosa possono essere spesso necessari due o più farmaci antipertensivi ciò può creare problemi di aderenza alla terapia. Una associazione fissa di farmaci può migliorare questa aderenza e l'uso di sostanze che agiscono con differenti meccanismi e su diversi recettori ha dimostrato un migliore effetto nel ridurre il livello pressorio e nell'attenuare alcuni degli effetti collaterali.

I calcio-antagonisti sono fra i più adoperati farmaci antipertensivi e l'edema periferico è un frequente effetto avverso dose-dipendente che costringe a interrompere la somministrazione. L'edema periferico è dovuto alla dilatazione arteriolare che dà luogo ad aumento del gradiente di pressione tra arteriole e venule capillari, causando stravasamento di liquido intravascolare (**Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. Curr Cardiol Rep 2002; 4: 479**).

I bloccanti del sistema renina-angiotensina sono sempre più frequentemente usati per il trattamento dell'ipertensione in associazione con i calcio-antagonisti. Questa associazione non soltanto migliora l'effetto antipertensivo, ma riduce anche l'edema periferico decementando la resistenza postcapillare, normalizzando la pressione intracapillare e riducendo l'estravaso di liquido ed il rischio di eventi cardiovascolari.

In una recente metanalisi sono stati valutati il rischio di edema periferico in pazienti ricevanti un'associazione di calcio-antagonisti e bloccanti il sistema renina-angiotensina e la differenza nel ridurre il rischio di edema periferico tra bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, bloccanti il recettore per l'angiotensina [ARB]) e diretto inibitore della renina, (**Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. Am J Med 2011; 124: 128**).

Gli autori hanno osservato una significativa diminuzione sia dell'incidenza dell'edema periferico sia della necessità dell'interruzione della terapia con l'associazione di calcio-antagonisti con bloccanti del sistema renina-angiotensina a confronto di monoterapia con calcio-antagonisti a dosi simili. È stato rilevato che gli ACE-inibitori sono significativamente più efficaci, a questo scopo, degli ARB o dell'aliskiren e che non tutti i bloccanti del sistema renina-angiotensina sono uguali riguardo all'antagonizzare l'edema periferico da calcio-antagonisti, anche se non sono disponibili confronti testa a testa di ACE-inibitori *versus* ARB. Gli autori rimarcano, in proposito, che gli studi sugli ACE-inibitori sono stati fatti più di un decennio prima di quelli sugli ARB e pertanto il confronto rischia di avere limitata validità.

Viene ricordato che l'edema periferico è uno dei più frequenti effetti avversi osservati con tutti i calcio-antagonisti diidropiridinici, ma sembra verificarsi meno frequentemente con verapamil e diltiazem. L'incidenza di questo effetto è dose-dipendente e può superare l'80% con dosaggi molto alti di diidropiridinici. È stato osservato che l'edema periferico non si associa a ritenzione idrosodica, perché i diidropiridinici esplicano un effetto natriuretico (**Epstein M, Natriuretic effect. Cardiovasc Med Rev 1991; 9: 399**). In alcuni pazienti con edema periferico la permeabilità capillare può aumentare al punto di consentire lo stravasamento di eritrociti dal lume vasale nell'interstizio e causare la formazione di petecchie, iperpigmentazione e discolorazione nell'area edematosa.

Gli autori riassumono le maggiori determinanti della filtrazione del liquido capillare nell'interstizio: 1) pressione intracapillare, 2) pressione oncica interstiziale, 3) permeabilità capillare e 4) drenaggio linfatico. Nel passaggio dalla posizione supina alla posizione eretta, la filtrazione del fluido capillare è mantenuta costante dal riflesso veno-arteriolare, causando vasocostrizione posturale sia arteriolare

che venulare. La vasocostrizione precapillare è ridotta dai calcio-antagonisti, determinando aumento della pressione intracapillare, che dà luogo a filtrazione del fluido intracapillare. Ciò spiega perché i fattori gravitazionali favoriscono l'edema periferico da calcio-antagonisti. I calcio-antagonisti determinano inoltre un'attivazione sia del sistema nervoso simpatico sia del sistema renina-angiotensina e ciò può dar luogo a riduzione degli effetti anti-ipertensivi. Tale azione può essere ridotta dai bloccanti del sistema renina-angiotensina. L'effetto antipertensivo di questi farmaci è potenziato dal bilancio negativo del sodio dovuto alle proprietà diuretiche e natriuretiche dei calcio-antagonisti. Poiché l'edema periferico da calcio-antagonisti è causato dall'ipertensione capillare in corso di posizione eretta, la pressione intracapillare può essere ridotta dalla vasodilatazione venosa e sia gli ACE-inibitori che gli ARB contrastano gli effetti dei calcio-antagonisti a questo riguardo. Nell'esperienza degli autori, gli ACE-inibitori sono notevolmente più efficaci degli ARB nel ridurre l'edema periferico: a causa di una più intensa attivazione del sistema bradichinina/prostaglandina.

Calcio-antagonisti membranofili come manidipina, lacidipina e lercanidipina, recentemente introdotti, hanno mostrato una minore incidenza di edema periferico, rispetto ai calcio-antagonisti convenzionali come nifedipina e amlodipina; la loro associazione ai bloccanti del sistema renina-angiotensina potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza dell'edema periferico.

La progressione della cardiopatia ipertensiva

È noto che l'ipertensione è caratterizzata da varie alterazioni che comprendono l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e la disfunzione sistolica e diastolica, alterazioni che sono responsabili di manifestazioni cliniche come le aritmie e l'insufficienza cardiaca sintomatica.



È altresì noto che la cardiopatia ipertensiva consiste nell'ispessimento della parete ventricolare sinistra quale risposta compensatoria all'aumento della pressione, allo scopo di ridurre lo stress di parete. A questi eventi conseguono dilatazione ventricolare e riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, che rappresentano le caratteristiche dell'insufficienza cardiaca dilatativa.

Una recente rassegna ha preso in esame questi aspetti che costituiscono le fasi della progressione dall'ipertensione alla cardiopatia ipertensiva, per discutere i progressi delle conoscenze in questo campo e le relative controversie (**Drazner MH. The progression of hypertensive disease. Circulation 2011; 123: 327**).

Uno dei principali problemi attualmente in discussione nei riguardi della progressione dall'ipertensione all'ipertrofia ventricolare sinistra è quello della variabilità di questo evento, perché alcuni ipertesi sviluppano un aumento della massa ventricolare sinistra da un ispessimento della parete ventricolare (ipertrofia concentrica), mentre altri da una dilatazione della camera ventricolare (ipertrofia eccentrica). L'autore ricorda, in proposito, che per spiegare la patogenesi di questi eventi si fa riferimento alle coordinate influenze di sovraccarico di volume, sovraccarico di pressione e disfunzione contrattile. Molto probabilmente almeno una parte della apparente variabilità della risposta ipertrofica all'ipertensione è attribuibile a differenze nello stesso carico di pressione. Infatti è stato osservato che i soggetti con ipertrofia concentrica hanno più elevati livelli di pressione sistolica e di resistenza vascolare totale, rispetto ai soggetti con ipertrofia eccentrica. Inoltre vari fattori demografici possono influenzare le modalità con cui il ventricolo sinistro risponde all'aumento di pressione (sesso, etnia, etc) e alcune condizioni patologiche possono esplicare la loro influenza. Ad esempio, è stato rilevato che il diabete mellito è associato a ipertrofia concentrica, mentre l'obesità è associata a ipertrofia eccentrica.

Il classico schema delle modificazioni strutturali e funzionali della cardiopatia ipertensiva prevede che l'ipertensione provochi una ipertrofia concentrica, seguita da insufficienza cardiaca dilatativa che si considera dovuta a un ventricolo sinistro "esaurito". Tuttavia, negli anni più recenti, questo schema è stato sottoposto a revisione critica e l'autore si sofferma su alcuni punti che sono stati oggetto di discussione. Ricorda che il concetto secondo cui l'IVS è un fenomeno compensatorio che consente la conservazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra non è stato confermato dall'osservazione dell'aggravamento del decorso clinico dei pazienti con IVS. Un altro concetto che è stato sottoposto a critica è quello dell'IVS concentrica quale frequente precursore dell'insufficienza cardiaca dilatativa in assenza di infarto miocardico. Questo concetto si basa su alcune osservazioni cliniche: 1) l'ipertensione è il più importante fattore di rischio di sviluppo d'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, 2) la progressione da IVS concentrica ad insufficienza cardiaca dilatativa è stata dimostrata in pazienti con stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica, 3) la misura della frazione di eiezione ventricolare può sovrastimare la contrattilità miocardica nel senso dell'ipertrofia concentrica; infatti le misure dell'accorciamento della parete ventricolare e dello stress sistolico di parete documentano anomalie in pazienti con IVS concentrica nonostante una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra e ciò segnala lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca dilatativa. Tuttavia l'autore ricorda che, sebbene l'ipertensione si associ allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, non è nota la percentuale di pazienti che presentano una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta o conservata. Infine, quantunque l'IVS concentrica si associ ad anomalie della funzione sistolica, non è noto se questi pazienti svilupperanno in seguito una dilatazione ventricolare.

La rassegna si sofferma anche sull'importanza del ruolo dell'infarto miocardico nella progressione dall'ipertensione all'insufficienza cardiaca dilatativa. È noto, a questo proposito, che l'IVS è associata a malattia coronarica, compreso infarto miocardico, ed è associata ad arteriosclerosi subclinica e a frequente rottura di placca arteriosclerotica. Questi pazienti si trovano a rischio di insufficienza cardiaca dilatativa.

Secondo l'autore, un problema non ancora risolto è se l'ipertrofia concentrica sia un costante precursore dell'insufficienza dilatativa in assenza di infarto miocardico in pazienti ipertesi. Al momento attuale si ritiene che l'ipertrofia ventricolare concentrica non progredisca sempre verso l'insufficienza cardiaca dilatativa e che siano necessari ulteriori ed ampi studi clinici controllati su questo problema.

Anche il concetto secondo cui la progressione della cardiopatia ipertensiva non conduce alla insufficienza cardiaca dilatativa a meno che non sia presente un infarto miocardico oppure una precedente fase d'ipertrofia concentrica, è stato sottoposto a revisione critica. Infatti l'indagine elettrocardiografica ha dimostrato che l'ipertrofia eccentrica è frequente almeno quanto l'ipertrofia concentrica in molte popolazioni di ipertesi e non è noto se l'ipertrofia concentrica abbia sempre preceduto l'eccentrica. L'autore ricorda, a questo proposito, che i soggetti di etnia africana, che di solito hanno una cardiomiopatia attribuita all'ipertensione, presentano spesso un'insufficienza cardiaca che inizia in giovane età, rendendo poco probabile che essi siano evoluti da una ipertrofia concentrica a una cardiopatia dilatativa durante un periodo di latenza.

Vengono citati i risultati dello studio Coronary Artery Risk Development in Young Adults (**Bibbins-Domingo K, Platcher MJ, Lin F, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. N Engl J Med 2009; 360: 1179**);



in questo studio, sebbene l'IVS sia stata associata a insufficienza cardiaca, 15 anni dopo, con cardiopatia dilatativa nell'80% dei casi oppure con frazione di eiezione ventricolare sinistra <50%, l'IVS predisponente è stata eccentrica e non concentrica. Si può dunque pensare, secondo l'autore, che gli ipertesi possano progredire direttamente all'insufficienza cardiaca dilatativa, senza precedente ipertrofia concentrica.

Drazner attira l'attenzione sulla progressione dall'IVS concentrica a insufficienza cardiaca sintomatica con normale frazione di eiezione ventricolare sinistra. In questi pazienti uno dei fattori patogenetici più importanti è la progressiva modificazione della matrice extracellulare. Studi sperimentali hanno indicato che questa progressione può essere promossa dall'attivazione di recettori per i mineralcorticoidi, che è associata a fibrosi e ad aumento della rigidità ventricolare. In corso di ipertensione è stato osservato un aumento nel siero dei livelli di metalloproteinasi della matrice e dell'inibitore tissutale di queste; tale incremento, associato ad aumento del collagene, è stato osservato in pazienti con IVS e insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, ma non negli ipertesi con IVS senza insufficienza cardiaca. Infine, viene rilevato che nei pazienti con frazione di eiezione conservata lo sviluppo di insufficienza cardiaca è causato dall'aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra, come dimostrato, del resto, dai dati forniti da stimolatori emodinamici impiantabili nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata e come confermato dall'ecografia.

Risincronizzazione cardiaca nell'insufficienza cardiaca lieve

Le attuali linee guida consigliano la terapia di risincronizzazione cardiaca, conosciuta anche come stimolazione biventricolare (CRT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "cardiac resynchronization therapy") nei pazienti con disfun-

zione sistolica ventricolare, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$, prolungamento del QRS (≥ 120 ms) e classe NYHA III o IV di insufficienza cardiaca (**Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140**).

Negli ultimi anni questa terapia ha consentito di ottenere successi in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classi NYHA I o II), nei quali i benefici effetti della CRT sono molto simili a quelli osservati nei pazienti con insufficienza cardiaca grave. Con questa terapia si ottiene un miglioramento dello stato funzionale, si corregge il rimodellamento, si diminuisce il volume telesistolico e il diametro tele-diastolico, si accresce la frazione di eiezione ventricolare sinistra e si riduce il rigurgito mitralico, riducendo altresì la frequenza dei ricoveri ospedalieri e la mortalità a lungo termine (**Daubert C, Gold MR, Aloraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1837**).

Recentemente è stata condotta una meta-analisi di 25 studi clinici controllati sull'uso della CRT in pazienti con insufficienza cardiaca lieve appartenenti alle classi NYHA I e II (**Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, et al. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. Ann Intern Med 2011; 154: 401**). La meta-analisi ha confermato che la CRT migliora la FEVS, riducendo la mortalità per tutte le cause e la necessità di ricovero in ospedale per insufficienza cardiaca nei pazienti delle classi I e II NYHA che presentano disfunzione sistolica e prolungamento della durata del QRS. È

stato anche confermato che la riduzione del rischio di mortalità (17%) e del ricovero per insufficienza cardiaca (29%) sono simili a quelle osservate a seguito di CRT nei pazienti delle classi NYHA III e IV. Gli autori sottolineano che questi risultati contrastano con quelli di una recente meta-analisi che non ha segnalato un vantaggio della CRT sulla sopravvivenza, ma una significativa riduzione di eventi di insufficienza cardiaca (**Lubitz SA, Fine LSP, Kramer DB, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Heart Fail 2010; 12: 360**). Viene richiamata l'attenzione sul fatto che il 98% dei pazienti inclusi nella meta-analisi appartenenti alle classi NYHA I e II erano portatori di stimolatore intra-cardiaco (ICD), cosicché il vantaggio conseguito con la CRT rappresenta un beneficio addizionale all'atteso beneficio dell'ICD. Nonostante questi positivi risultati, gli autori riconoscono che la CRT non ha migliorato la qualità di vita e la funzione cardiaca; infatti nei pazienti con insufficienza cardiaca lieve non è stato osservato miglioramento della prova dei 6 minuti, in contrasto con il risultato nettamente positivo ottenuto con gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina nei pazienti di classe NYHA III o IV. Gli autori ritengono che ciò sia dovuto al fatto che l'insufficienza cardiaca di classe NYHA I e II presenta una minore gravità di sintomi e una minore compromissione della qualità di vita in condizioni basali.

Il miglioramento osservato indipendentemente dalla classe NYHA è risultato simile a quello osservato da altri studiosi; che hanno sottolineato che i benefici della CRT sul rimodellamento ventricolare sono stati più evidenti nei pazienti con più lungo QRS e con insufficienza cardiaca ischemica; in tali studi la CRT si è dimostrata l'unica terapia inotropica positiva che ha migliorato sia la funzione sistolica che la sopravvivenza dei pazienti.



Gli autori ritengono che le loro osservazioni possano contribuire a espandere le indicazioni della CRT a pazienti con forme lievi di insufficienza cardiaca, ma che hanno una FEVS $\leq 35\%$ con un QRS ≤ 120 ms e con ritmo sinusale, anche se, al momento attuale, non ritengono di poter trarre conclusioni definitive.

Nel concludere, ricordano che attualmente la CRT è indicata in meno del 10% dei pazienti sintomatici con insufficienza cardiaca che presentano una disfunzione ventricolare sistolica; tuttavia, la meta-analisi rivela che le ricerche recenti indicano che la CRT può oggi essere indicata in circa il 40% dei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica e con un QRS ≤ 120 ms, anche se è necessario perfezionare i criteri che debbono indurre a eseguire un CRT nei soggetti che possono giovare di questo procedimento.

Recenti studi sulla funzione delle lipoproteine HDL

Studi epidemiologici e clinici avevano indicato un'associazione di bassi livelli di colesterolo HDL con il rischio di manifestazioni arteriosclerotiche e hanno stimolato intense ricerche, considerando il metabolismo HDL come bersaglio di terapia (**Duffy D, Rader DJ. Update on strategies to increase HDL quantity and function. Nat Rev Cardiol 2009; 6: 455**).

Tuttavia recenti osservazioni hanno messo in discussione questi criteri. È stato infatti rilevato che alcune terapie, come quelle con acido nicotinico e con derivati dell'acido fibrinico, che incrementano il livello di HDL, non riducono il rischio arteriosclerotico, malgrado determinino un aumento del 74% del livello di HDL. Si ritiene pertanto che la sola misura del livello di HDL non sia indice valido della funzione di queste lipoproteine e che un ruolo centrale nella funzione HDL sia quello di promuovere il trasporto inverso del colesterolo accettando colesterolo dai macrofagi carichi di lipidi: la cosiddetta

“capacità di efflusso colesterolico”. In un recente studio sono stati esaminati 203 soggetti volontari sani ai quali è stato valutato lo spessore dell'intima e della media della carotide, 442 pazienti con malattia coronarica confermata angiograficamente e 351 pazienti senza malattia confermata; in questi soggetti è stata quantificata la capacità di efflusso colesterolico mediante un sistema *in vivo* che comporta l'incubazione di macrofagi con siero privato di apolipoproteina B. (**Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function and atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 127**).

È stato osservato che la capacità delle HDL di promuovere l'efflusso di colesterolo dai macrofagi è inversamente e nettamente associata sia con arteriosclerosi subclinica sia con coronaropatia ostruttiva e che tale associazione persiste anche dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio arteriosclerotico, compreso il livello di colesterolo HDL e di apolipoproteina A-1. Gli autori sottolineano che soltanto una piccola parte della correlazione osservata tra capacità di efflusso e arteriosclerosi è spiegabile da variazioni del livello di colesterolo HDL. È stato dimostrato che la capacità di efflusso di colesterolo è una misura della quantità e della funzione del ruolo delle HDL nella protezione dal danno arteriosclerotico; infatti l'efflusso di colesterolo protegge i macrofagi dall'apoptosi indotta dalle LDL e potenzia la funzione endoteliale. Il solo livello di HDL è un sostituto poco valido della capacità di efflusso colesterolico. Gli autori ritengono che queste osservazioni siano importanti al fine della valutazione di nuove terapie che abbiano come bersaglio il metabolismo delle HDL e il trasporto inverso del colesterolo.

Nel commentare questi risultati, Heinecke (**Heinecke J. HDL and cardiovascular-disease risk. Time for a new approach? N Engl**

J Med 2011; 364: 170) ritiene che la comprensione degli effetti delle HDL possa condurre a nuovi criteri diagnostici e a nuovi procedimenti terapeutici. In questo ambito un importante meccanismo che merita di essere studiato potrebbe interessare il danno ossidativo alle HDL e alle apolipoproteine A-1 ad opera delle mieloperoxidasi e di altri fattori intermedi reattivi che compromettono la capacità di queste proteine a rimuovere il colesterolo dai macrofagi: contribuendo allo sviluppo del processo arteriosclerotico.

Fumo di tabacco e anomalie interstiziali polmonari

Studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato la correlazione tra esposizione al fumo di tabacco e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è noto che due importanti caratteristiche di questa malattia sono la distruzione enzimatica del parenchima polmonare e gli alti valori di capacità totale polmonare (**Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image the 2004 Fleischner lecture. Radiology 2006; 239: 322**). Negli anni più recenti un accresciuto interesse è stato focalizzato sulle alterazioni interstiziali polmonari causate dal fumo di tabacco ed evidenziate dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: “high-resolution computed tomography”). Attualmente è oggetto di discussione l'estensione dell'associazione delle alterazioni interstiziali polmonari con minore intensità di enfisema e minore capacità totale polmonare.

In un recente studio clinico controllato, condotto dal novembre 2007 all'aprile 2010 su 2508 fumatori, è stata studiata la correlazione tra anomalie interstiziali polmonari radiologicamente dimostrate e le misure, eseguite mediante HRCT, della capacità totale polmonare e dell'enfisema, valutando se questa correlazione è modificata dalla pre-

senza di BPCO (Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al, for the COPD Gene Investigators. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; 364: 897).

La HRCT ha mostrato la presenza di alterazioni interstiziali polmonari in circa l'8% dei fumatori, associate sia a ridotta capacità totale polmonare sia a minore intensità ed estensione di enfisema; queste riduzioni sono risultate più accentuate nei soggetti con BPCO. Gli autori segnalano che i fumatori con anomalie interstiziali polmonari presentano una ridotta capacità totale polmonare, di intensità variabile in rapporto al sottotipo di anomalia interstiziale e sono ad alto rischio di insufficienza polmonare restrittiva. Richiamano l'attenzione sul rapporto inverso tra anomalie interstiziali polmonari e gravità della BPCO o dell'enfisema (in particolare modo evidente nei soggetti fumatori con BPCO) e ritengono che la presenza di anomalie interstiziali possa dar luogo a una erronea sottovalutazione dell'enfisema, accentuando la densità complessiva polmonare. A questo riguardo rilevano che l'associazione tra enfisema e alterazioni interstiziali è stata osservata più frequentemente nei lobi polmonari inferiori, dove ci si aspetta più intense anomalie interstiziali. Inoltre la riduzione dell'enfisema si è accompagnata con relativi segni

funzionali: cioè della ridotta capacità polmonare totale. Gli autori sottolineano, infine, l'associazione inversa tra presenza di alterazioni interstiziali polmonari e presenza di BPCO clinicamente manifesta; tale correlazione inversa è indipendente dai valori della misura dell'enfisema mediante HRCT.

I risultati ottenuti confermano quelli di precedenti studi che hanno dimostrato come il fumo di tabacco determini restrizione funzionale alla spirometria ed aree di attenuazione all'HRCT. Poiché enfisema e anomalie interstiziali polmonari esplicano opposti effetti sul volume polmonare, i reperti ottenuti con HRCT possono fornire importanti informazioni diagnostiche nei fumatori che presentano una capacità totale polmonare inaspettatamente "normale": ciò può essere soprattutto utile di fronte a un paziente che clinicamente non presenta sintomi o anomalie alle prove di funzione polmonare, ma che, in realtà, può presentare due conseguenze del fumo di tabacco: l'enfisema e le alterazioni polmonari interstiziali.

Nel concludere, viene ricordato che molti fumatori con anomalie interstiziali polmonari presentano bronchioliti associate ad opacità a vetro smerigliato e noduli centrolobulari, oppure fibrosi interstiziale che a volte si sovrappongono a polmonite interstiziale o ad enfisema.



Tuttavia saranno necessari ulteriori studi per stabilire se le anomalie radiografiche osservate nei fumatori e la associata riduzione del volume polmonare sono transitorie o stabili o se progrediscono verso manifestazioni cliniche conclamate.

Nel commentare questi risultati, King (King TE Jr. Smoking and subclinical interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 968) osserva che essi dimostrano che il fumo di tabacco determina due distinti tipi di lesione polmonare: l'enfisema, cioè distruzione di polmone, ed il danno interstiziale, con accumulo di macrofagi e fibrosi. L'autore ritiene che, poiché la prevalenza dell'enfisema è simile nei fumatori con danno interstiziale e nei fumatori con BPCO, la relativa assenza di enfisema potrebbe essere dovuta semplicemente al fatto che le alterazioni interstiziali mascherino l'enfisema, oppure che un più grave enfisema limiti l'estensione del danno interstiziale. Si richiama l'attenzione sul fatto che molte delle alterazioni subcliniche polmonari dei fumatori sono reversibili sia nel loro decorso naturale, sia dopo cessazione del fumo e che la persistenza o il peggioramento delle condizioni cliniche sono dovuti al continuare a fumare o alla comparsa di una pneumopatia interstiziale. Pertanto, secondo King, lo studio di Washko et al. conferma la necessità di compiere ogni sforzo per decrementare l'abitudine al fumo di tabacco.