- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Sat, 27 Apr 2024, 20:14:44

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA
Vol. 99, N. 7-8, Luglio-Agosto 2008
Pagg. 411-414

Informazioni: dalle riviste

Variabilità delle prove di funzione epatica

Come parte di un programma di screening sono frequentemente eseguite prove di funzione epatica e, non raramente, risultati anormali di queste prove, in completa assenza di dati clinici, non sono confermati da successivi esami. Data la frequenza di queste condizioni l'American Gastroenterology Association ha consigliato di ripetere queste prove prima di procedere a ulteriori indagini (**American Gastroenterology Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002; 123: 1364**). In effetti le prove di funzione epatica sono notevolmente variabili, cosicché molti soggetti asintomatici possono essere sottoposti a estesi esami di controllo in realtà non necessari, determinando inoltre una comprensibile situazione di ansia.

Per valutare l'incidenza di questa situazione e caratterizzare l'entità della variabilità delle principali prove di funzione epatica in un gruppo di 1864 soggetti di ambo i sessi, di età superiore ai 18 anni, arruolati nel National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) degli Stati Uniti, sono stati eseguiti i seguenti esami: aspartato-aminotransferasi (AST), alanino-aminotransferasi (ALT), fosfatasi alacalina, gamma-glutamil-transferasi (γ-GT) e bilirubina, distanziando il primo dal secondo prelievo in media di 17,5 giorni (**Lazo M, Selvin E, Clark JM. Briel comunication: clinical implications of short-term variability in liver function test result. Ann Intern Med 2008; 148: 348**).

È stato osservato che elevati valori di AST, ALT e bilirubina sono stati riclassificati normali in oltre il 30% dei soggetti riesaminati. La γ-GT e la fosfatasi alcalina hanno presentato valori elevati non confermati a un successivo esame nel 15% dei casi. Questi risultati non hanno presentato variazioni anche dopo uso di alcolici, condizioni di epatite e uso di farmaci considerati epatotossici. In base a questi risultati gli autori ritengono che le prove di funzione epatica debbano essere sempre ripetute in casi di risultati patologici. Gli autori ricordano che una variabilità analoga, anche se di minore rilievo, è stata segnalata nei riguardi di glicemia a digiuno (5,7%), pressione arteriosa sistolica (4,1-4,3%) e diastolica (6,1-6,7%) e che questa variabilità è tenuta presente in recenti classificazioni del diabete e dell'ipertensione.

Recenti acquisizioni sulla patogenesi del rischio cardiovascolare nel danno renale cronico

I pazienti con nefropatie croniche in stadio avanzato o insufficienza renale terminale si trovano ad alto rischio di malattie cardiovascolari, dovuto a vari fattori come ipertensione, iperlipidemia, aumentato stress ossidativo, aumentato tono simpatico e accentuata calcificazione arteriosa. In queste condizioni assume particolare rilevanza l'ipertono simpatico (che può essere dimostrato con tecnica microneurografica) che, almeno in parte, provoca l'aumento del livello plasmatico delle catecolamine, dovuto alla loro ridotta clearance che si osserva nei pazienti con danno renale cronico.

Recentemente è stata identificata un'amino-ossidasi flavin-adenin-nucleotide dipendente, denominata renalasi, che è secreta in circolo dal rene sotto forma di prorenalasi e rapidamente convertita a renalasi ad opera dell'aumento delle catecolamine e della pressione arteriosa sistolica. A sua volta la renalasi degrada le catecolamine e riduce la pressione arteriosa, mentre un eccesso di catecolamine, oltre a regolare l'attivazione della prorenalasi, ne promuove la sintesi e la secrezione; si attua così un sistema di controregolazione che è anormale in condizioni di danno renale e di insufficienza renale terminale, come indicato dalla diminuzione del livello sierico di renalasi che si osserva in queste condizioni.

Questo "sistema" della renalasi è stato recentemente studiato nei suoi rapporti con il metabolismo delle catecolamine, il cui livello in circolo è, come noto, aumentato in condizioni di danno renale in stadio avanzato (**Li G, Xu J, Wang P, et al. Cathecolamines regulate the activity, secretion and synthesis of renalase. Circulation 2008; 117: 1277**).

Gli autori hanno osservato che, in condizioni basali, la renalasi non esplica una significativa attività come prorenalasi, ma che un aumento di adrenalina di durata inferiore a 2 min determina un aumento di attività della renalasi rilevabile entro 30 s e persistente almeno 60 min. In esperimenti su ratti Sprague-Dawley normotesi gli autori hanno osservato che la prorenalasi viene attivata a renalasi quando la pressione sistolica aumenta di 5 mmHg. Inoltre l'aumento delle catecolamine provoca un aumento di quasi 3 volte della concentrazione di renalasi nel siero. Gli autori sottolineano che tale attivazione della prorenalasi è anormale in ratti con danno cronico renale. Tale osservazione collima con quella della diminuzione della concentrazione sierica di renalasi nei pazienti con nefropatie croniche in stadio avanzato.

Gli autori hanno rilevato che il deficit di renalasi non è stato documentato soltanto nel tessuto renale, ma anche nel miocardio di ratti con danno renale. In base a queste osservazioni gli autori ritengono che un'analoga diminuzione di renalasi sia presente anche nel miocardio dei pazienti con malattie renali croniche in fase avanzata e che pertanto possa spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare di questi pazienti e ritengono di potere ipotizzare di considerare il "sistema" della renalasi come bersaglio di futuri studi sul trattamento dell'insufficienza renale.

Nuove prospettive di terapia della sindrome ipereosinofila

Con il termine di sindrome ipereosinofila (SIE) sono raggruppate molte condizioni patologiche caratterizzate da aumento persistente di eosinofili oltre 1500/mL in

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Sat, 27 Apr 2024, 20:14:44

circolo e da conseguente danno d'organo in assenza di una causa evidente (**Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic sindromes: a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1292**).

Il decorso di questa sindrome è in correlazione con i danni tessutali, specialmente cardiaci e polmonari, con le varie associazioni possibili, come la sindrome di Churg-Strauss (vasculite e asma bronchiale con ipereosinofilia) e con la possibilità della variante mieloproliferativa che è associata alla presenza del gene di fusione FIP1L1-PDGFRA.

Il trattamento attuale della SIE consiste nell'imatinib mesilato per i pazienti con variante mieloproliferativa e nei corticosteroidi per gli altri.

I recenti studi sul ruolo dell'interleuchina 5 (IL-5) nella maturazione, differenziazione, mobilitazione, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili e sulla patogenesi di alcune forme di SIE (**Kariyawasam HH, Robinson DS. The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its location. Semin Resp Crit Care Med 2006; 27: 117**) ha indotto a considerare questa interleuchina un logico bersaglio terapeutico e a sperimentare il mepolizumab, che è un anticorpo umanizzato immunoglobulina G1 anticorpale diretto contro IL-5 non fissante il complemento e con un'emivita di circa 19 giorni; questo anticorpo si fissa con affinità e specificità elevate all'IL-5 libera inibendone l'associazione al recettore per IL-5 che si trova sulla superficie sia degli eosinofili che delle cellule progenitrici midollari. La somministrazione di mepolizumab a pazienti atopici con ipereosinofilia ha determinato una riduzione del numero di eosinofili in circolo (**Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. Allergy 2005; 60: 693**).

Mepolizumab è stato usato nel trattamento della SIE in uno studio clinico randomizzato a doppio cieco, controllato contro placebo, condotto in Europa e in America dal Mepolizumab HES Study Group (**Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al, for Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl Med 2008; 358: 1215**).

I pazienti trattati con mepolizumab avevano una SIE negativa per il gene di fusione FIP1L1-PDGFRA e richiedevano una monoterapia con prednisone da 20 a 60 mg pro die per mantenere una eosinofilia ematica inferiore a 1000/mL e una condizione clinica stabile. Lo scopo prefissosi dagli autori è stato quello di valutare l'effetto di mepolizumab nel ridurre le dosi di prednisone e mantenere condizioni cliniche stabili. Mepolizumab è stato somministrato per infusione endovenosa alla dose di 750 mg ogni 4 settimane per un periodo di 36 settimane, contemporaneamente alla progressiva riduzione delle dosi di prednisone. Come punto di riferimento ("end point") primario è stata considerata la riduzione della dose di prednisone a 10 mg o meno pro die per 8 o più settimane consecutive. Come punti di riferimento secondari sono stati considerati un numero di eosinofili inferiore a 600/mL per 8 o più settimane consecutive, il tempo intercorso fino a un insuccesso del trattamento (definito come peggioramento delle condizioni cliniche richiedente altra terapia, mantenimento della dose di prednisone a >60 mg/die oppure sospensione dallo studio per qualsiasi motivo), una dose di prednisone di 7,5 mg o meno pro die, la dose media di prednisone alla 36ª settimana, la sospensione del prednisone per 1 o più giorni e infine una dose di 10 mg o meno pro die di prednisone alla 20ª settimana e per 8 o più settimane consecutive. Inoltre gli autori hanno valutato gli effetti della terapia sulle condizioni cliniche fisiche e psicologiche dei pazienti, avvalendosi di un punteggio.

Gli autori hanno osservato che il trattamento con il mepolizumab ha consentito di ridurre le dosi di prednisone in pazienti con SIE negativi per FIP1L1-PDGRA e di sospenderle in circa il 50% dei pazienti. Inoltre questa terapia si è rivelata significativamente più efficace del placebo nella stabilizzazione della conta degli eosinofili. Gli autori ritengono particolarmente rilevante l'effetto di questo trattamento nella riduzione delle dosi di corticosteroidi che, come noto, si associano a frequenti e a volte gravi effetti tossici collaterali. Gli autori hanno notato, a questo proposito, che la riduzione delle dosi di prednisone ottenuta con mepolizumab ha ridotto notevolmente la morbilità associata al trattamento della SIE.

Gli autori osservano tuttavia che i positivi risultati ottenuti non possono essere trasferiti ai pazienti con SIE in forma di presentazione acuta o che non hanno ancora ricevuto corticosteroidi. Lo stesso va detto per i pazienti con SIE non rispondente ai corticosteroidi o per coloro che sono FIP1L1-PDGRA-positivi.

Un'altra annotazione importante si riferisce al valore della concentrazione sierica di IL-5 all'inizio dello studio, che è stata nella maggior parte dei casi al di sotto del limite di identificazione di 7,8 pg/mL. Secondo gli autori, ciò potrebbe essere dovuto alla soppressione del livello sierico di IL-5 causata dai corticosteroidi, poiché i pazienti studiati presentavano una sintomatologia stabilizzata dalla terapia corticosteroidea che ha preceduto la randomizzazione. Gli autori osservano che l'efficacia mostrata da mepolizumab in soggetti con livelli normali di IL-5 potrebbe indicare che questo farmaco non debba essere riservato soltanto a pazienti con elevati livelli di IL-5 e, inoltre, può indicare che nei pazienti con SIE l'IL-5 endogena esplica un ruolo critico nella regolazione dell'eosinofilia periferica. Gli autori ritengono altresì che la terapia diretta contro IL-5 possa essere utile anche per ridurre il danno d'organo indotto dagli eosinofili e ricordano, a questo riguardo, che questo danno, che è sia vascolare che tessutale, è in parte dovuto al rilascio da parte degli eosinofili di granuli contenenti mediatori tossici, come la proteina cationica eosinofila e la neurotossina di derivazione eosinofila.

Nel commentare questi risultati, Wechsler (**Wechsler ME, Combating the eosinophil with anti-interleukin-5 therapy. N Eng J Med 2008; 358: 1293**) si pone alcune domande: 1) quanto dura l'effetto di mepolizumab? 2) si verifica un'eosinofilia di contraccolpo quando il trattamento ha termine? 3) quale è la dose di mepolizumab necessaria per ottenere una risposta prolungata? 4) è possibile identificare soggetti che rispondono oppure no alla terapia? 5) quale è la differenza tra questi soggetti dal punto di vista della patogenesi della SIE? 6) quali sono i candidati ideali alla terapia con mepolizumab, dato che non disponiamo di biomarcatori che consentano di prevedere la risposta al farmaco e gli eventuali effetti tossici collaterali? A questo proposito l'autore ritiene che possa essere utile una terapia "aggressiva" per ridurre i corticosteroidi, da adottare per prima in tutti i casi, fino a che non sarà possibile disporre di biomarcatori specifici e 7) mepolizumab ha un ruolo come farmaco anti-IL-5 nella trattamento di prima scelta nella SIE, in luogo dei corticosteroidi?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Sat, 27 Apr 2024, 20:14:44

Recenti dibattiti sulla riduzione della lipoproteine LDL nella prevenzione del rischio cardiovascolare

Recentemente la prevenzione del rischio cardiovascolare mediante riduzione del livello plasmatico delle lipoproteine a bassa densità (LDL) è stata oggetto di discussione e di critiche.

Superko e King III (**Superko HR, King III S. Lipid management to reduce cardiovascular risk. A new strategy is required. Circulation 2008; 117: 560**), pur riconoscendo che la diminuzione del livello delle LDL può ridurre il rischio cardiovascolare in alcuni pazienti, tuttavia ricordano che numerosi studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che in un grande numero di pazienti persiste un rischio cardiovascolare elevato nonostante una notevole e prolungata riduzione delle LDL. Ciò è dovuto al fatto che la diminuzione delle LDL, da sola, non influenza le altre molteplici alterazioni lipoproteiche che contribuiscono al rischio cardiovascolare. Da qui, secondo gli autori, la necessità di associare alla riduzione delle LDL un trattamento inteso ad aumentare il livello sierico delle lipoproteine HDL. È stato infatti osservato che tale associazione è risultata più efficace della sola riduzione delle LDL nel consentire un miglioramento clinico e angiografico.

A queste osservazioni risponde Grundy (**Grundy SM. Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. Circulation 2008; 117: 569**), ricordando che uno dei più importanti progressi nelle conoscenze sull'arteriosclerosi è stato il riconoscimento che aumentate lipoproteine LDL sono causa di malattie cardiovascolari arteriosclerotiche (**Grundy SM, Cleman JL, Merz CN, et al, for the National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227**) e che numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato una stretta associazione tra aumentata colesterolemia e prevalenza di cardiovasculopatie arteriosclerotiche, anche in popolazioni nelle quali la colesterolemia è bassa, anche quando sono presenti altri fattori di rischio cardiovascolare e anche in presenza di lesioni arteriosclerotiche avanzate. L'autore sottolinea che queste osservazioni sono state confermate da studi di epidemiologia genetica. Tuttavia l'autore riconosce che la riduzione delle LDL lascia "intoccati" dal 50 al 60% degli individui, rappresentando quello che è definito "rischio residuo".

A questo proposito l'autore concorda nel ritenere che tale rischio residuato dopo riduzione delle LDL, che deve essere affrontato con altri mezzi, è costituito da : 1) fumo di tabacco, la cui cessazione può ridurre il rischio di un terzo; 2) sindrome metabolica (elevata trigliceridemia, riduzione delle HDL, ipertensione, iperglicemia, stato protrombotico e proinfiammatorio); l'autore si sofferma sulla riduzione delle HDL che traduce un incremento di lipoproteine aterogeniche come le lipoproteine ricche in trigliceridi e le particelle di LDL di piccole dimensioni; inoltre la riduzione delle HDL si associa a insulinoresistenza, ipertensione e condizioni protrombotiche e proinfiammatorie. A questo proposito l'autore ricorda che a tutt'oggi l'efficacia terapeutica dei mezzi adoperati per elevare il livello delle HDL non è stato provata; 3) instabilità della struttura delle placche aterosclerotiche che può dar luogo a rottura o erosioni con conseguente danno arteriosclerotico acuto.

L'autore insiste sulla necessità di mirare a una riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine (cioè oltre un periodo di 10 anni), attraverso la modificazione delle abitudini di vita (cessazione del fumo, alimentazione con scarso basso contenuto di LDL, controllo del peso, regolare attività fisica). A questo riguardo è riferita la proposta di avvalersi, come presidio farmacologico, di una "polipillola" costituita da una statina, un farmaco antipertensivo e aspirina. L'autore si domanda: 1) quali sono i soggetti candidati all'uso di questa associazione? 2) come deve essere controllato questo trattamento? 3) quale potrà essere la collaborazione del paziente, che deve durare tutta la vita? Molto probabilmente, secondo l'autore, una logica alternativa a questo metodo sarebbe una prevenzione primaria controllata razionalmente dal medico e costituita da una intensa terapia farmacologica.

Per ciò che riguarda una razionale prevenzione del rischio cardiovascolare, l'autore insiste sull'importanza delle tecniche per immagini nell'identificazione precoce dell'arteriosclerosi subclinica. I vantaggi di queste tecniche sono: 1) identificazione del rischio indipendentemente dall'età, 2) valutazione a lungo termine dell'esposizione a fattori di rischio e 3) identificazione dei soggetti predisposti all'arteriosclerosi indipendentemente dai noti fattori di rischio. Una volta che un'arteriosclerosi subclinica è identificata, un trattamento intensivo può, secondo l'autore, essere diretto contro il rischio rappresentato dalle placche arteriosclerotiche.

Grundy (*loc cit*) conclude il suo intervento riaffermando la primaria importanza dell'aumento del livello sierico delle LDL come fattore di rischio cardiovascolare e cioè nella promozione dell'arteriosclerosi e nella destabilizzazione e rottura delle placche e osservando che in assenza di aumento di LDL l'arteriosclerosi di sviluppa lentamente, anche quando sono presenti altri fattori di rischio. Pertanto quanto più a lungo il livello delle LDL è mantenuto basso, tanto maggiore sarà la riduzione del rischio. Queste considerazioni non tolgono valore allo studio e all'applicazione di nuovi modelli di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Sorveglianza dell'epatocarcinoma nei pazienti con cirrosi

È noto che l'unica possibilità di ottenere la guarigione di un carcinoma epatocellulare (CEC) è il trapianto ortotopico del fegato, che rimuove il carcinoma e le lesioni premaligne circostanti, controllando l'ipertensione portale, a patto che l'intervento sia effettuato su pazienti con tumore ai primi stadi di sviluppo (T1 o T2), secondo i cosidetti "criteri di Milano" (**Mazzaferro V. Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693**). Purtroppo, ancora oggi troppi pazienti con CEC sono non eleggibili per un trapianto perché il tumore è già in uno stadio avanzato. È dunque avvertita la necessità di attuare una sorveglianza nei pazienti cirrotici al fine di identificare un CEC nella sua fase iniziale.

In un recente studio retrospettivo è stato esaminato il decorso di pazienti cirrotici con CEC per valutare la qualità della sorveglianza nell'anno precedente la diagnosi di CEC e studiare la correlazione diretta tra que-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.36.141 Sat, 27 Apr 2024, 20:14:44

sta qualità, stadio del tumore alla diagnosi, indicazione al trapianto e sopravvivenza (**Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, et al. Surveillnace for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. Am J Med 2008; 121: 119**).

Gli autori hanno osservato che un programma di sorveglianza del CEC in pazienti con cirrosi può migliorare la sopravvivenza libera dal tumore purché eseguito nei primi stadi del tumore. Un prerequisito per iniziare un programma di sorveglianza è costituito, secondo gli autori, dall'identificazione dei pazienti cirrotici a rischio. A questo proposito viene sottolineato che spesso una cirrosi iniziale è clinicamente inapparente e che in molti pazienti il CEC compare prima che la cirrosi sia identificata. Tale condizione è stata osservata nel 50% dei pazienti studiati. Gli autori ritengono che una trombocitopenia e un rapporto aspartato-aminotransferasi/alanino-aminotransferasi (AST/ALA) superiore a 1 abbiano un notevole valore indicativo; in questo contesto sono utili anche il rapporto ASL/piastrine e un elevato indice di fibrosi. Gli autori hanno completato la sorveglianza avvalendosi della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nucleare. Gli autori rilevano che al momento attuale non sono stati rigorosamente definiti gli intervalli tra i vari esami e citano in proposito alcuni studi condotti in Italia nei quali gli esami per immagini sono stati eseguiti con 6 o 12 mesi di intervallo con conseguente miglioramento della diagnosi precoce (**Trevisani F, De NS, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). Am J Gatroenterol 2002; 97: 734**).

Gli autori hanno scelto di eseguire procedure per immagine entro l'ultimo anno prima della diagnosi di CEC e hanno comunque rilevato che anche una minima sorveglianza è superiore, per quanto si riferisce alla prognosi, a nessuna sorveglianza.

Nel commentare questi risultati, Sherman (**Sherman M. Surveillance of hepatocellular carcinoma: we must do better. Am J Med 2008; 121: 89**) osserva che negli ultimi decenni il CEC è diventato un tumore curabile nella maggioranza dei casi. Ma, perché questo avvenga, debbono essere presi in considerazione alcuni fattori: 1) i pazienti a rischio debbono essere precocemente identificati e sottoposti a sorveglianza per riconoscere le lesioni epatiche di piccole dimensioni, 2) debbono essere eseguiti algoritmi diagnostici per stabilire se le lesioni identificate sono CEC, 3) non ci si deve limitare a monitorizzare una lesione di dimensione superiore a 1 cm per vedere se sviluppa le caratteristiche del carcinoma, 4) l'esperienza dimostra che la semplice osservazione di una lesione in accrescimento ha minor valore di una biopsia, con eventuale conseguente controllo, qualora non possa essere diagnosticato un CEC, 5) l'uso di marcatori è utile per dimostrare i primi segni di CEC e ciò non è ottenibile con l'esame morfologico.

In una recente rassegna sulla diagnosi e sul trattamento del CEC sono riferiti i risultati di ampi studi clinici condotti su un vasto campione di soggetti a rischio, risultati che hanno confermato che la sorveglianza del CEC eseguita ogni 6 mesi, avvalendosi dell'ecografia epatica e della misura dell'alfa-fetoproteina (AFP), ha migliorato la sopravvivenza **(El-Serag H, Marrero JA, Rudolph L, er al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134: 1752)**. Gli autori ricordano che l'ecografia epatica ha una sensibilità maggiore del 60% e una specificità maggiore del 90% nell'identificazione del CEC, ma che l'utilità di questa tecnica è influenzata dall'indice di massa corporea e dalle dimensioni del tumore. Per quanto concerne l'AFP, gli autori ricordano che il suo livello sierico di 20 ng/mL, comunemente considerato come limite normale superiore, ha una sensibilità variabile dal 25 al 65% e pertanto è inadeguato come unica prova di screening. Gli autori citano altri parametri usati nello screening del CEC, come la des-gamma-carbossi-protrombina e l'AFP legata alla lectina 3 (AFP-L3) per i quali non sono attualmente disponibili dati prospettici sulla loro efficacia nello screening del CEC.