



Informazioni: dalle riviste

Asma bronchiale ed eosinofili

I meccanismi che presiedono all'eosinofilia delle vie aeree indotta dall'allergia, che è un aspetto caratteristico dell'infiammazione dell'asma bronchiale (AB), sono tuttora oggetto di discussione. Recentemente un gruppo di studio canadese ha esaminato la cinetica e la distribuzione nei tessuti delle cellule progenitrici degli eosinofili che seguono alla stimolazione allergica in pazienti con o senza risposta asmatica tardiva (Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM et al: **Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 565 e Dorman SC, Efthimiadis A, Babirad I et al: **Sputum CD34⁺IL-5R α cell increases after allergen. Evidence for in situ eosinophilopoiesis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 573).

Nel primo contributo gli autori si sono proposti di stabilire se l'eosinofilia di breve durata delle vie aeree presentata da pazienti con risposta asmatica precoce è dovuta a una limitata attivazione dei processi eosinofiloipoietici del midollo osseo; pertanto sono state studiate le modificazioni dell'eosinofiloipoiisi midollare prima e dopo 5, 12, 24 e 48 ore da una inalazione di allergene, sia in asmatici con risposta precoce che in asmatici con doppia risposta precoce e tardiva. Gli autori hanno inoltre valutato le differenze nella risposta midollare nei due gruppi di asmatici, per determinare se queste differenze sono in rapporto con il contenuto in citochine del midollo, incluse quelle, come interleuchina 5 (IL-5) e interleuchina 3 (IL-3), che sono implicate nell'eosinofiloipoiisi e quelle che esplicano un effetto di sottoregolazione, come interferone gamma (IF- γ) e interleuchina 10 (IL-10).

È stato osservato che negli asmatici con duplice risposta la stimolazione allergica dà luogo a una rapida risposta, dipendente dal IL-3, dell'eosinofiloipoiisi midollare che si manifesta entro 5 ore dalla stimolazione; inoltre è stata notata una risposta eosinofila prolungata, dipendente da IL-5, 12 e 24 ore dopo la stimolazione allergica. Per contro nessuna modificazione è stata notata negli asmatici con risposta precoce isolata.

È interessante sottolineare che in questi esperimenti è stata rilevata una significativa correlazione tra colonie formanti unità di eosinofili e basofili (Eo/B-CFU) e livello di IL-5 nel midollo osseo; secondo gli autori ciò induce a ritenere che negli asmatici con duplice risposta si verifica una risposta eosinofila sia nelle vie aeree che nel sangue, dipendente da IL-5, dovuta a un processo intramidollare di differenziazione eosinofila. È stato inoltre osservato che il livello midollare di IF- γ aumenta 48 ore dopo la stimolazione in associazione con riduzione del livello di IL-5 e dell'eosinofiloipoiisi midollare. Gli autori ritengono che questi dati confermino l'ipotesi secondo la quale la sovraregolazione di IL-5 e delle Eo/B-CFU midollari rispondenti a IL-5 abbia un ruolo importante nella persistenza dell'eosinofilia delle vie aeree indotta dall'allergene e nell'iperreattività delle vie aeree oltre le 48 ore, mentre l'aumento di IFN- γ nel midollo riduce queste risposte.

In un secondo studio gli autori si sono proposti di stabilire se negli asmatici, dopo stimolazione con aller-

gene, si verificano modificazioni del numero di cellule CD34⁺ che esprimono il recettore R α per IL-5 (CD34⁺IL-5R α) nelle vie aeree. Questo studio è stato motivato da quanto è noto sulla possibilità che nell'AB, oltre all'attivazione dell'eosinofiloipoiisi midollare, la stimolazione allergica provochi nelle vie aeree la liberazione di cellule progenitrici della linea eosinofila nel sangue circolante. Gli autori ricordano, in proposito, che recenti ricerche sull'uomo hanno indicato che cellule immunopositive CD34⁺ estratte da polipi nasali, hanno dimostrato di andare incontro a proliferazione e differenziazione in Eo/B-CFU dipendenti da IL-5, sia *in vitro* che *in vivo*, inducendo a ritenere che nelle vie aeree possano essere presenti cellule staminali differenziabili nella linea eosinofila; ciò, del resto, troverebbe conferma nell'aumentato numero di cellule CD34⁺IL-5R α rinvenuto in biopsie bronchiali eseguite in pazienti con AB.

Gli autori hanno esaminato l'espettorato provocato prima e dopo 7 e 24 ore dall'inalazione dell'allergene in asmatici con risposta precoce, in asmatici con risposta precoce e tardiva e in soggetti sani di controllo, misurando il contenuto in cellule CD34⁺ e CD34⁺IL-5R α . È stato osservato che: 1) nell'uomo possono essere identificate cellule CD34⁺ nell'espettorato, 2) la quantità di queste cellule è maggiore negli asmatici rispetto ai soggetti normali e può modificarsi dopo inalazione dell'allergene, 3) la quantità di cellule CD34⁺ esprimenti IL-5R α aumenta soltanto negli asmatici con doppia risposta, 4) queste variazioni nell'espressione di IL-5R α si verificano insieme all'aumento del livello di IL-5, 5) la quantità di cellule CD34⁺ nell'espettorato aumenta dopo 7 ore dalla stimolazione sia negli asmatici con sola risposta precoce che in quelli con risposta precoce e tardiva, mentre dopo 24 ore dalla stimolazione le cellule CD34⁺ aumentano soltanto nell'espettorato degli asmatici con duplice risposta. Secondo gli autori questi risultati indicano che nei pazienti con AB, dopo stimolazione allergica, si verifica un passaggio di cellule progenitrici CD34⁺ verso le vie aeree, con sovraregolazione dell'espressione del recettore IL-5R α che, in presenza di IL-5, può mediare la differenziazione *in situ* delle cellule progenitrici in eosinofili.

Gli autori ritengono pertanto che il maggiore aumento di eosinofili che si osserva negli asmatici con duplice risposta, precoce e tardiva, può essere dovuto alla produzione *in situ* di queste cellule ad opera delle cellule CD34⁺. Ciò trova conferma negli studi che hanno dimostrato che la duplice risposta, precoce e tardiva, alla stimolazione con allergene è associata ad aumento degli eosinofili in circolo, ad aumento di eosinofili attivati nelle vie aeree, ad attivazione dell'eosinofiloipoiisi midollare e allo sviluppo di iperreattività delle vie aeree e ciò contrasta con quanto si verifica negli asmatici con sola risposta precoce all'allergene. Secondo gli autori il differente comportamento tra questi due gruppi di asmatici rappresenta un utile modello clinico dell'aumentata risposta eosinofila delle vie aeree e delle alterazioni funzionali associate.

Gli autori ritengono che, in normali condizioni di emopoiesi, il midollo osseo rappresenta una sede per il turnover e il traffico dei leucociti maturi verso il circolo periferico. Per contro, in condizioni di infiammazione, come accade nell'asma atopico, si verifica un aumentato rilascio di eosinofili maturi e di cellule midollari progenitrici della linea eosinofila. Inoltre, sebbene non sia

ancora perfettamente noto il meccanismo che stimola le cellule progenitrici di eosinofili, tuttavia il rilievo di cellule CD34⁺ nell'espettorato di pazienti con AB e del loro aumento dopo stimolazione con allergene, unitamente alla presenza di IL-5 e all'espressione di IL-5R α , depone per una possibile differenziazione locale delle cellule progenitrici di eosinofili nelle vie aeree.

Nel commentare questi risultati Sterk e Hiemstra (**Sterk PJ, Hiemstra PS: Eosinophil progenitors in sputum. Throwing out the baby with the bath water? Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 549**) si domandano se le cellule progenitrici di eosinofili presenti nel midollo osseo, nel circolo, nei tessuti e nell'espettorato sono fenotipicamente identiche oppure hanno differenti profili di espressione genica e ritengono che il problema potrebbe essere risolto con le recenti tecniche molecolari, come quella cosiddetta "microarray". Ciò potrebbe consentire di chiarire l'eosinofilia delle vie aeree indotta dall'allergene e i segnali biologici implicati nella maturazione e nella migrazione cellulare. Gli autori ritengono, inoltre, che questi studi siano utili a prospettare nuovi metodi di intervento terapeutico che abbia come bersaglio le citochine e i fattori di accrescimento implicati nella differenziazione e nella mobilitazione delle cellule progenitrici di eosinofili. Tali nuovi approcci terapeutici varrebbero anche a stabilire se gli eosinofili e i loro progenitori siano oppure no in rapporto causale con l'espressione clinica dell'AB.

Obesità e "handicap natriuretico"

L'obesità rappresenta uno dei principali fattori di rischio dell'ipertensione e delle patologie a questa collegate. Sebbene non siano attualmente completamente chiariti i meccanismi che collegano l'obesità all'ipertensione, tuttavia appare evidente il contributo esplicato dall'aumento dell'attività del sistema simpatico e di quello renina-angiotensina e dalla ritenzione idro-salina. È noto che il sistema dei peptidi natriuretici esplica un ruolo importante nella regolazione dei suddetti sistemi e per questo motivo si è ipotizzato che negli obesi sia compromessa la risposta dei peptidi natriuretici e si è parlato di "handicap natriuretico". L'esistenza di questa alterata risposta non è stata provata, sebbene alcuni studi sperimentali hanno indicato che il livello di peptide natriuretico atriale (ANP: "atrial natriuretic peptide") non aumenta dopo carico di sodio in obesi normotesi. Nello studio dei rapporti tra obesità e peptidi natriuretici sorgono difficoltà dovute alla frequente presenza negli obesi di ipertensione e diabete che possono confondere tali rapporti; è noto infatti che, anche se non è accertata l'influenza del diabete sul livello di questi peptidi, è stato dimostrato il loro aumento nei soggetti ipertesi. Avendo la possibilità di controllare i livelli plasmatici di oltre 3000 persone incluse nel Framingham Heart Study, Wang et al (**Wang TJ, Larson MG, Levy D et al: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation 2004; 109: 594**) hanno studiato l'impatto dell'obesità sui livelli dei peptidi natriuretici atriali al fine di distinguerlo da quello del diabete, dell'ipertensione e di altre condizioni.

Sono stati misurati i livelli plasmatici di peptide natriuretico di tipo B (BNP) e di N-terminale di peptide natriuretico proatriale (N-ANP) confrontandoli con la misura dell'indice di massa corporea (BMI: "body mass index") in 3389 soggetti, di cui 1803 donne, esenti da insufficienza cardiaca.

È stato osservato che i soggetti obesi (BMI ≥ 30 kg/m²) e in sovrappeso (BMI = 25,0-29,9 kg/m²) presentano un livello plasmatico di peptidi natriuretici

inferiore a quello degli individui normopesi; questi risultati non sono apparsi in rapporto a differenze nei fattori di rischio cardiovascolare o nella struttura cardiaca tra obesi e non obesi, né a differenze tra i diversi peptidi natriuretici misurati; soltanto nelle donne è stato rilevato che un'obesità di tipo addominale rappresenta un ulteriore fattore predittivo di ridotto livello di peptidi natriuretici.

Gli autori hanno osservato che l'influenza dell'obesità sul livello di peptidi natriuretici è risultata indipendente dalla presenza di ipertensione e/o di diabete. Tuttavia, poiché spesso l'obesità è associata a ipertensione e diabete, è importante prendere in considerazione i rapporti tra queste condizioni e i peptidi natriuretici. A questo proposito gli autori hanno rilevato, analogamente ad altri autori, che l'ipertensione si associa ad aumentato livello di peptidi natriuretici, mentre i soggetti obesi e sovrappeso con ipertensione presentano valori relativamente bassi a confronto con soggetti normopesi non ipertesi. Gli autori ritengono che gli obesi abbiano livelli plasmatici di peptidi natriuretici inappropriatamente bassi per il grado di ipertensione e questa compromissione di un meccanismo protettivo (per l'appunto l'"handicap natriuretico") può predisporre alla ritenzione idro-salina e all'eccessiva attività adrenergica, dando luogo ad aumento della pressione arteriosa. Per quanto concerne l'influenza del diabete in queste condizioni, gli autori riferiscono di avere osservato nei diabetici un più basso livello di N-ANP; tuttavia, a motivo del numero relativamente modesto di diabetici esaminati, e anche perché in altri studi è stato osservato un livello aumentato, gli autori non ritengono di dovere trarre conclusioni definitive, rimandandole a ulteriori studi su questo problema.

Intensità della pirosi e gravità dell'esofagite erosiva negli anziani con malattia da reflusso gastroesofageo

L'esperienza clinica ha indicato che dal 40 al 60% dei pazienti con sintomi di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) ha un'esofagite erosiva e che questa, come anche altre complicanze dell'MRGE, è meno frequente negli anziani; peraltro è noto che l'età media dei pazienti con esofago di Barrett (EB) e con adenocarcinoma dell'esofago associati a reflusso è più avanzata di quelli con MRGE isolata; inoltre è stato rilevato che i pazienti con EB presentano una sintomatologia meno grave di quelli con MRGE senza EB e che la frequenza e la gravità della pirosi, come pure la sensibilità dell'esofago all'acido, sono minori in maniera significativa nei pazienti con EB rispetto a quelli con sola MRGE. A ciò si aggiunge che recenti studi hanno indicato che i pazienti anziani con EB presentano sintomi più lievi rispetto ai pazienti più giovani e possono andare incontro a un adenocarcinoma esofageo senza precedente sintomatologia da reflusso. Queste osservazioni hanno indotto a ritenere che il reflusso gastroesofageo può persistere e le sue complicanze possono essere più frequenti con l'avanzare dell'età, anche se l'intensità dei sintomi del reflusso si riduce con gli anni.

Un recente studio sui rapporti tra intensità dei sintomi di pirosi e gravità dell'esofagite erosiva con l'avanzare dell'età è stato condotto mediante analisi post hoc dei dati raccolti da cinque studi clinici in prospettiva, randomizzati e controllati, comprendenti 11945 pazienti di oltre 18 anni di età con MRGE ed esofagite erosiva (**Johnson DA, Fennerty MB: Heartburn severity underestimated erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2004; 126: 660**).

È stato osservato che la prevalenza di esofagite erosiva grave – ma non di intensa pirosi esofagea – aumenta con l'età in una popolazione con esofagite erosiva. Per tuttavia, quando pazienti anziani hanno un'intensa pirosi, questa indica la presenza di un'esofagite erosiva grave, mentre nei soggetti più giovani una pirosi grave è un marcatore meno attendibile di grave esofagite.

Gli autori rilevano che i meccanismi fisiopatologici dei fattori di rischio di MRGE sono gli stessi in tutte le età. Tuttavia la diminuzione della secrezione salivare di bicarbonato a seguito di perfusione acida dell'esofago, quale si osserva negli anziani, può contribuire ad aggravare l'esofagite. Gli autori ricordano, a questo proposito, che negli anziani con MRGE il pH dell'esofago distale è inferiore a 4,0 per una durata maggiore che nei giovani. Inoltre, negli anziani gli episodi di reflusso, sebbene non siano più frequenti, tendono a durare di più a causa di una ridotta peristalsi esofagea; questa alterata motilità esofagea contribuisce alla maggiore frequenza e alla maggior gravità dell'MRGE negli anziani.

Per spiegare la minore intensità della pirosi osservata in anziani con esofagite erosiva gli autori fanno riferimento agli studi che hanno indicato che soggetti sani di oltre 65 anni presentano ridotta sensibilità al dolore provocato dalla distensione dell'esofago con palloncino e assenza di sensibilità alla perfusione acida dell'esofago.

Gli autori osservano che, anche se la pirosi può essere meno grave negli anziani, tuttavia in questi pazienti il rigurgito acido, i sintomi respiratori e la disfagia possono essere più frequenti della pirosi. Pertanto negli anziani la diagnosi di MRGE deve essere sospettata quando sono presenti questi sintomi.

Gli autori affermano pertanto che negli anziani con MRGE la minore intensità della pirosi può sottostimare la gravità di un'esofagite erosiva, che rappresenta un rischio di EB e di adenocarcinoma, la cui incidenza aumenta con l'età e concludono che in questi pazienti sono giustificate una diagnosi e una terapia aggressive indipendentemente dalla gravità della pirosi.

Un nuovo coronavirus

Sono nati tre coronavirus che infettano l'uomo: coronavirus 229E (HCoV-229E), coronavirus OC43 (HCoV-OC43), che causano il comune raffreddore, e SARS-coronavirus (SARS-CoV) che causa la sindrome respiratoria acuta grave (SARS: "severe acute respiratory syndrome"). Recentemente, in Olanda, è stato identificato un nuovo coronavirus umano, denominato HCoV-NL63, in cinque pazienti di età da 4 mesi a 11 mesi con infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie, in un paziente di 41 anni con infezione delle alte vie respiratorie e con infezione da HIV, in un soggetto di 52 anni senza sintomi apparenti che aveva ricevuto due anni prima un trapianto di midollo osseo e in un soggetto di 67 anni che non presentava sintomi di infezione (**van der Hoeck L, Pyrc K, Jebbink MF et al: Identification of a new human coronavirus. Nature Med 2004; 10: 368**).

Per l'identificazione di questo nuovo coronavirus gli autori si sono avvalsi di una nuova tecnica di amplificazione del cDNA che ha consentito di accertare che HCoV-NL63 è correlato a HCoV-229E, pur con notevoli differenze nella sequenza; inoltre è stato osservato che, a differenza di HCoV-229E, che è molto esigente in coltura, HCoV-NL63 si replica agevolmente in cellule renali di scimmia.

È stato rilevato, inoltre, che gli anticorpi diretti contro HCoV-NL63 mostrano reazione crociata con HCoV-229E, perché i due virus appartengono allo stesso sierotipo. Secondo gli autori ciò potrebbe far diagnosticare come dovute a HCoV-229E infezioni in realtà causate da HCoV-NL63, tenendo presente che la reazione polimerasica a catena in trascrizione inversa (RT-PCR), che è in grado di identificare HCoV-229E e HCoV-OC43, non identifica HCoV-NL63.

In successive ricerche gli autori hanno osservato che HCoV-NL63 è presente in molte condizioni respiratorie ritenute di origine sconosciuta. Nel solo mese di gennaio 2003 HCoV-NL63 è stato isolato in pazienti con sintomatologia respiratoria con una frequenza del 7%; tuttavia nei mesi successivi non è stato possibile isolare questo virus. Secondo gli autori ciò confermerebbe l'ipotesi i coronavirus che infettano l'uomo tendono a diffondersi prevalentemente nei mesi invernali; a questi problemi potranno dare una risposta futuri studi, condotti avvalendosi di tecniche più sensibili.