

Trattamento dell'asma refrattaria eosinofila

Il decorso dell'asma bronchiale (AB) è frequentemente caratterizzato da più gravi e prolungati sintomi che costituiscono le riacutizzazioni e che rendono necessari interventi terapeutici di emergenza. Queste riacutizzazioni rispondono scarsamente alla usuale terapia inalatoria e sono in rapporto a un'accentuazione del processo infiammatorio, caratterizzato da infiltrazione della mucosa delle vie aeree da parte di eosinofili attivati (vedi questa Rivista, vol. 95, luglio-agosto 2004, pag. 397). È noto, inoltre, che marcatori dell'infiammazione eosinofila aumentano prima della comparsa di riacutizzazioni che fanno seguito alla sospensione dei corticosteroidi (Daykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. **Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 720**). D'altra parte i trattamenti diretti a controllare l'infiammazione delle vie aeree e le manifestazioni cliniche dell'AB portano a riduzione della frequenza delle riacutizzazioni asmatiche.

L'introduzione nella terapia dell'AB del mepolizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'interleuchina-5 (IL-5) (una citochina proeosinofila), che è un selettivo inibitore dell'infiammazione eosinofila, aveva fatto sperare nella possibilità di ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni asmatiche, ma ha dato risultati contrastanti.

Recentemente il ruolo degli eosinofili nella patogenesi delle riacutizzazioni asmatiche è stato valutato studiando l'effetto del mepolizumab, somministrato endovena per 12 mesi alla dose di 150 mg pro die, sulla frequenza delle riacutizzazioni in soggetti con asma refrattaria e con presenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree malgrado terapia con alte dosi di corticosteroidi (Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. **Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360: 973**). Gli autori hanno considerato come punto di riferimento primario il numero delle riacutizzazioni asmatiche gravi nel corso del trattamento. È stato osservato che la terapia con mepolizumab ha ridotto in maniera significativa il numero delle riacutizzazioni asmatiche che avevano indotto a prescrivere corticosteroidi, migliorando nel contempo le condizioni generali dei soggetti trattati e riducendo il numero di eosinofili nel sangue e nell'espettorato. Tuttavia non è stato rilevato alcun miglioramento significativo nella sintomatologia asmatica, nei valori del volume espiratorio massimo al primo secondo (VEMS o FEV₁: "forced expiratory volume in one second") e della frazione di ossido nitrico espirato (FE_{NO}). Gli autori ritengono che questi risultati inducano a ritenere che i sintomi asmatici e la funzione polmonare possano essere dissociati dall'infiammazione eosinofila e che il loro miglioramento a seguito della terapia corticosteroidica si verifichi attraverso un diverso meccanismo; i corticosteroidi infatti possono agire mediante modulazione dell'interazione tra muscolatura liscia delle vie aeree e mastocellule infiltrate nel parenchima polmonare. Secondo gli autori l'assenza di associazione tra rischio di riacutizza-

zioni e infiammazione eosinofila, da un lato, e funzione polmonare e sintomatologia asmatica, dall'altro, ha importanza nella valutazione e nel trattamento dell'AB refrattaria. Gli autori hanno osservato che il trattamento con mepolizumab ha determinato una riduzione, significativa, se pur modesta, dello spessore della parete delle vie aeree e della loro area totale, rilevabile mediante tomografia computerizzata, sebbene ritengono necessari ulteriori studi per valutare queste variazioni.

Secondo gli autori, l'effetto del mepolizumab può dimostrare la differente natura delle risposte delle vie aeree ai diversi selettivi inibitori dell'infiammazione asmatica. I pazienti da loro studiati, infatti, presentavano un'AB grave caratterizzata dalla spiccata tendenza alle riacutizzazioni e con predominante infiammazione eosinofila e pertanto i risultati ottenuti non possono, per il momento, essere estesi a tutti gli asmatici, prima di approfondire le conoscenze su queste caratteristiche patogenetiche dell'AB, estendendo gli studi a più numerose popolazioni asmatiche.

Il problema delle riacutizzazioni asmatiche e dell'infiammazione eosinofila asmatica è stato recentemente anche studiato da Nair et al che hanno valutato l'effetto del mepolizumab in pazienti con AB con persistente eosinofilia dell'espettorato e sintomatologia asmatica nonostante terapia con prednisone (Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. **Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009; 360: 985**).

È stato osservato che il trattamento con mepolizumab ha consentito di ridurre la dose di prednisone senza la comparsa di riacutizzazioni. Gli autori rilevano che, mentre il loro studio contrasta con studi precedenti che hanno dato risultati negativi, concorda con quanto è noto nei pazienti con sindrome ipereosinofila e con asma con eosinofilia dell'espettorato.



Nel commentare i risultati di questi studi Wenzel (Wenzel SE. **Eosinophils in asthma. Closing the loop or opening the door? N Engl J Med 2009; 360: 1026**) osserva che essi sono stati basati su tre concetti: 1) che l'inibizione di IL-5 riduce l'infiammazione eosinofila, 2) che non tutta l'AB è eosinofila e 3) che la riduzione degli eosinofili si associa a diminuzione delle riacutizzazioni e rileva che la rimozione degli eosinofili

non ha avuto effetto su altri elementi del quadro clinico-patologico asmatico. Ciò implica che gli eosinofili, pur avendo un ruolo centrale nell'AB, non sono le sole cellule implicate nella sua patogenesi. L'autore osserva che nei pazienti con AB lieve il livello dell'infiammazione eosinofila non ha alcuna influenza sul decorso clinico e ritiene che queste differenze inducano a ritenere che esistano diversi fenotipi asmatici che meritano un esteso studio.

Anisocitosi e mortalità cardiovascolare

La distribuzione del volume degli eritrociti (RDW: "red cell distribution width"), che misura la variazione del volume eritrocitario, fa parte dell'esame emocromocitometrico, fornendo ragguagli sulle variazioni della dimensione degli eritrociti; infatti tanto più elevata è la RDW tanto più variabili sono le dimensioni dei globuli rossi (anisocitosi). Questo parametro è usato nella diagnosi di vari tipi di anemia, ma è stato adoperato anche come screening di cancro del colon e di malattia celiaca a motivo delle sue anche lievi modificazioni in condizioni di lievi deficit nutrizionali (Spell DW, Jones DVjr, Harper WF, et al. **The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. Cancer Detect Prev 2004; 28: 37.** Sategna Guidetti C, Scaglione N, Martini S, et al. **Red cell distribution width as a marker of coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 177**). Recentemente è stata osservata un'associazione tra aumento dell'RDW e rischio di mortalità in pazienti con malattie cardiovascolari (Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, et al. **Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. Am J Cardiol 2007; 99: 169**).

Per stabilire se il valore prognostico dell'RDW è specifico nei confronti di pazienti con malattie cardiovascolari oppure è utile per predire un aumentato rischio di mortalità in generale è stato recentemente misurato questo parametro in 8175 adulti di oltre 45 anni, viventi nella comunità e partecipanti al Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 1988 al 1994. (Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. **Red blood cell distribution width in middle-aged and older adults. Arch Intern Med 2009; 169: 515**).

In questo studio è stato osservato che la RDW è un valido fattore predittivo di mortalità in adulti di età media e più anziani e che le percentuali di mortalità sono risultate particolarmente elevate nei soggetti con RDW superiore al 13,4%, con un effetto più marcato nei confronti della mortalità cardiovascolare. L'associazione dell'aumento della RDW con la mortalità è risultata indipendente da potenziali fattori confondenti ed è stato sottolineato che, anche se sono stati esclusi dall'indagine soggetti con alti valori di RDW e con deficit nutrizionali, la RDW è rimasta strettamente associata con la mortalità e infatti l'associazione è risultata evidente anche nei soggetti non anemici.

Gli autori ritengono che, sebbene gli esatti meccanismi fisiologici che collegano l'associazione della RDW alla mortalità non siano chiari, probabilmente fattori sistemici che alterano l'omeostasi degli eritrociti, come l'infiammazione e lo stress ossidativo, possono contribuire ad aumentare la RDW, non soltanto influenzando il metabolismo del ferro, ma anche inibendo la produzione o la risposta all'eritropoietina, abbreviando la sopravvivenza degli eritrociti. A questo proposito gli autori ricordano alcuni studi che hanno indicato che, in soggetti non anemici, elevati livelli di infiammazione si associano con più elevati livelli di eritropoietina, mentre un'associazione inversa si osserva in soggetti anemici (Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. **Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med 2005; 118: 1288**). Ciò induce a ritenere che in una condizione proinfiammatoria l'aumento dell'eritropoietina rappresenti un evento compensatorio al fine di mantenere una normale concentrazione di emoglobina e che l'anemia insorge quando questo meccanismo di compenso non è più possibile.

Gli autori richiamano l'attenzione, inoltre, sul ruolo delle citochine proinfiammatorie che esplicano azione depressiva sul gene per l'eritropoietina, inibiscono la proliferazione delle cellule progenitrici emopoietiche, sottoregolano l'espressione del recettore per l'emopoietina e riducono la sopravvivenza eritrocitaria.

È stato inoltre segnalato che l'eritropoietina aumenta con l'età rappresentando probabilmente un fattore di compenso alla ridotta funzione del midollo osseo e alla ridotta sopravvivenza eritrocitaria (Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, et al. **Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1360**). Gli autori, confermando queste osservazioni, rilevano che nei soggetti anziani inclusi nel loro studio elevati valori di proteina C-reattiva (CRP), fibrinogeno e leucociti sono stati associati a più alti valori di RDW; osservano inoltre di aver notato variazioni del livello di eritropoietina causate da infiammazione che hanno dato luogo a spiccata eterogeneità delle dimensioni eritrocitarie, tenendo presente che gli eritrociti più giovani sono di solito più grandi e di dimensioni più variabili di quelli meno giovani.

Gli autori sottolineano che, oltre l'infiammazione, anche lo stress ossidativo può contribuire all'anisocitosi e ricordano che gli eritrociti, pur possedendo spiccate proprietà antiossidanti, sono particolarmente predisposti e sensibili al danno ossidativo, come sarebbe dimostrato dall'associazione di più elevata RDW in pazienti con più scadute condizioni funzionali polmonari (Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, et al. **Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. Chest 2003; 124: 494**).

Tali risultati sono stati confermati in un altro studio condotto su 15852 partecipanti al Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) degli Stati Uniti (Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. **Red cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Arch Intern Med 2009; 169: 588**).

Anche in questo studio è stato osservato che una più elevata eterogeneità degli eritrociti, indicata da una più elevata RDW, è strettamente associata con il rischio di mortalità per tutte le cause. Gli autori hanno inoltre rilevato che una elevata RDW ha valore predittivo di mortalità per malattie cardiovascolari, carcinomi e malattie delle vie aeree inferiori. In media un incremento di RDW di 1-SD è apparso associato a un rischio relativo di mortalità per tutte le cause di 1.2.

Anche questi autori riconoscono che i meccanismi patogenetici alla base di questa associazione non sono chiari e che l'anisocitosi, di per se stessa, non sembra un fattore causale, pur non escludendo questa ipotesi. Gli autori sono propensi ad attribuire all'infiammazione un ruolo importante, poiché questa può alterare l'eritropoiesi, la sopravvivenza eritrocitaria e la deformabilità della membrana eritrocitaria, fattori, tutti, che possono accentuare l'anisocitosi. Inoltre il ruolo dell'infiammazione è particolarmente importante nelle malattie croniche nelle quali è più evidente la modificazione della RDW. Tuttavia gli autori rilevano che l'in-



fiammazione può non costituire l'unico elemento patogenetico, poiché nella loro casistica il rischio associato con la RDW non è significativamente diminuito nei soggetti con basso livello di CRP a confronto con quelli con CRP aumentata.

Gli autori ritengono che ulteriori studi su questi problemi, condotti con misure in serie della RDW, siano necessari per meglio definire i caratteri di questo parametro e anche per promuovere ulteriori ricerche sull'anisocitosi.

Fattori di rischio di insufficienza renale allo stadio terminale

Studi epidemiologici hanno confermato che i pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (IRST) presentano morbilità e mortalità elevate e che grande importanza ha l'identificazione di fattori di rischio al fine di ridurre l'incidenza. Recentemente sono stati identificati i seguenti fattori di rischio: età avanzata, proteiuria, diabete mellito, ipertensione arteriosa, etnia afroamericana, ipercreatininemia (o ridotta filtrazione glomerulare stimata), sovrappeso e obesità (**Hsu CY, Schieppati A. Chronic kidney disease and progression. Neph 2006; 5: 156**).

L'esperienza clinica ha dimostrato che, oltre ai suddetti fattori di rischio, l'identificazione di altri "nuovi" fattori ha rilevanza nella previsione della progressione dell'IRST e uno studio è stato recentemente condotto su 177570 soggetti, seguiti negli Stati Uniti, nel quale sono stati osservati 842 casi di IRST (**Hsu CY, Jribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease. 25-years follow-up. Arch Intern Med 2009; 169: 342**).



Gli autori hanno identificato, attraverso un rigoroso procedimento di screening, quattro fattori rischio di IRST che appaiono indipendenti dai fattori prognostici riconosciuti in precedenti studi. Questi fattori sono: basso livello di emoglobina, iperuricemia, nocturia riferita dal paziente e anamnesi famigliare di malattie renali.

Gli autori riconoscono che un basso livello di emoglobina non è universalmente considerato un fattore di rischio e che il meccanismo fisiopatologico alla base di questa associazione con il rischio di IRST non è chiarito; infatti sembra poco probabile che una ipossia tessutale, conseguente a una riduzione relativamente modesta del livello dell'emoglobina, possa essere in causa; è peraltro possibile che una situazione infiammatoria, presente in condizioni di danno renale, determini una diminuzione dell'emoglobina oppure che variazioni di questo parametro possano rappresentare conseguenze dell'alterazione della filtrazione glomerulare che non vengono evidenziate dal livello della creatininemia.

Per quanto concerne il ruolo dell'acido urico, gli autori rilevano che negli ultimi anni si è assistito a un rinnovato interesse per la cosiddetta "nefropatia uratica" o "gottosa" unitamente agli studi sul ruolo dell'acido urico in patologia cardiovascolare e renale attraverso effetti dannosi, come la stimolazione della proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali e la disfunzione endoteliale. Il ruolo dell'acido urico in patologia renale è stato inoltre confermato da ricerche su animali che hanno di-

mostrato che l'iperuricemia accelera la progressione del danno renale attraverso l'incremento della pressione arteriosa e il danno vascolare indotto dal trombossano mediato dalla ciclossigenasi-2 (Cox2). Peraltro, nell'esperienza degli autori, l'iperuricemia si è dimostrata un fattore di rischio di IRST soltanto nel sesso femminile (con livelli di acido urico $\geq 6,0$ mg/dL).

Comunque, secondo gli autori, i dati oggi disponibili consigliano di prendere in considerazione il ruolo dell'acido urico come fattore di rischio di IRST e di valutare l'effetto della diminuzione dell'uricemia nella nefroprotezione (**Seu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of the renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006; 47: 51**).

Nei riguardi della nocturia (che gli autori definiscono come dichiarazione del paziente "debbo sempre interrompere il sonno per urinare") viene ricordato che questo sintomo rappresenta un fattore di rischio di IRST, perché è noto che un poliuria notturna è considerata un segno precoce di danno renale dovuto a ridotta capacità a concentrare l'urina, sebbene alcune osservazioni facciano ritenere che è l'aumento dell'escrezione del sodio, non dell'acqua, che ha importanza in queste situazioni. Gli autori sottolineano che la nocturia può indicare lievi anomalie iniziali della funzione renale non evidenziate dall'aumento della creatininemia o dall'esame delle urine e che non raramente una nicturia può indicare la comparsa di un diabete. È necessario inoltre, secondo gli autori, tenere presente che la nicturia può conseguire a eccessiva assunzione di liquidi che dà luogo ad aumento del volume e della pressione intratubulare con conseguente possibilità di fibrosi. Su questo punto gli autori dissentono da quanti ritengono che, in queste condizioni, l'assunzione di una grande quantità d'acqua sia utile alla funzione renale.

Gli autori concludono la loro disamina dei fattori di rischio di IRST riferendo i risultati di recenti studi riguardanti l'importanza dell'anamnesi famigliare di malattie renali (definita come incidenza di nefropatie in parenti di primo grado) che hanno indicato l'associazione di queste patologie nelle famiglie e l'ereditabilità di tratti relativi alla filtrazione glomerulare e alla albuminuria. Secondo gli autori questi studi indicano la necessità di valutare il ruolo delle influenze genetiche monogeniche come il rene policistico o la sindrome di Alport e di considerare il ruolo dell'anamnesi famigliare nell'identificazione dei soggetti a rischio di malattie renali.

Il numero dei fibrociti circolanti come biomarcatore prognostico della fibrosi polmonare idiopatica

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è la forma più grave di polmonite interstiziale idiopatica (PII) con una sopravvivenza media di circa tre anni. Come noto i pazienti con FPI presentano un progressivo declino della funzione del polmonare che porta all'insufficienza respiratoria e all'*obitus*. Il decorso della malattia può peraltro essere differente nei singoli pazienti, con forme che possono essere classificate "rapide" o "lente" nella loro progressione e caratterizzate spesso da ripetuti episodi di riacutizzazione, spesso associati ad elevata mortalità. Conseguenza di questa variabilità di decorso è la difficoltà di prevedere la prognosi, poiché non vi sono parametri clinici o biomarcatori che possano riflettere la progressione della malattia.

La FPI è caratterizzata dal quadro istologico della polmonite interstiziale usuale che comprende una eccessiva deposizione di collagene, la presenza di foci fibroblastici e il cosiddetto aspetto ad alveare ("honeycombing"). I foci fibroblastici sono costituiti da aree di proliferazione miofibroblastica che sono ritenuti sede di rimodellamento di abnorme matrice extracellulare (ECM). Si ritiene, tradizionalmente, che i fibroblasti rispondano a stimoli infiammatori e si trasformino localmente in miofibroblasti oppure che derivino da un processo di trasformazione epitelio-mesenchimale, per cui cellule epiteliali alveolari si trasformano in miofibroblasti oppure infine che si attuino un processo di reclutamento di cellule mesenchimali circolanti, denominate "fibrociti", che contribuiscono all'accumulo e alla proliferazione di miofibroblasti durante la fibrogenesi (**Strieter RM. What differentiates normal lung repair and fibrosis? Inflammation, resolution of repair and fibrosis. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 305**).

I fibrociti sono cellule di aspetto fusiforme, verosimilmente derivate dal midollo osseo, che migrano nelle aree sedi di lesioni e possono differenziarsi in cellule simili a fibroblasti. Un caratteristica peculiare di queste cellule è quella di raggiungere il circolo e produrre componenti della matrice extracellulare (ECM). Inoltre queste cellule esprimono alcuni marcatori mesenchimali come il collagene-1, il marcatore leucocitario CD45 e il marcatore staminale emopoietico CD34 (**Quant TE, Cowper SE, Bucala R. The role of circulating fibrocytes in fibrosis. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 145**). I fibrociti sono stimolati dal fattore di accrescimento beta (una citochina) a esprimere actina della muscolatura liscia alfa che rappresenta un marcatore non specifico dei miofibroblasti, assumendo pertanto un ruolo importante nella differenziazione di queste cellule. È stato ipotizzato che i fibrociti siano implicati nella patogenesi della fibrosi polmonare e che nel loro reclutamento sia implicato l'asse di marcatori CXCR4-CXCL12 (**Andersson-Sjoland A, de Alba CG, Nihlberg, et al. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Int J Biochem Cell Biol 2008; 40, 2129**).

Al fine di valutare il possibile ruolo di biomarcatori dei fibrociti circolanti nella prognosi dell'FPI è stato misurato il numero di queste cellule in circolo durante riacutizzazioni acute e in corso di malattia stabile (**Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 588**).



Gli autori hanno studiato il valore prognostico e clinico dei fibrociti circolanti confrontando il loro numero con i parametri clinici e la sopravvivenza in 51 pazienti con FPI stabile, 7 con riacutizzazione, e, per controllo, in volontari sani e in 10 soggetti con sindrome da sofferenza acuta respiratoria (ARDS: "acute respiratory distress syndrome"). I fibrociti sono stati definiti come cellule esprimenti CD45 e collagene-1 mediante flussocitometria.

È stato osservato un aumento di tre volte del numero di fibrociti circolanti nei pazienti con FPI stabile a confronto con soggetti sani di controllo. Nel corso di epi-

sodi di riacutizzazione il numero di fibrociti circolanti è ulteriormente aumentato, fino al 15% dei leucociti, nei pazienti che hanno superato l'episodio acuto. Un rilievo inaspettato per gli autori è stata l'assenza di aumento di fibrociti nei pazienti con ARDS in fase iniziale; nessuno di questi soggetti ha presentato un'evoluzione verso la fibrosi. Tuttavia gli autori ritengono che anche in questa condizione la misura dei fibrociti circolanti rappresenti un importante parametro per il controllo del decorso futuro della sindrome. A questo proposito gli autori ritengono che la presenza di queste cellule progenitrici mesenchimali sia indicativa di un processo fibrotico o di una lesione tessutale piuttosto che di un danno polmonare acuto di per se stesso e ricordano il ruolo dei fibrociti nella risposta fibrotica in molte altre condizioni patologiche, come dermatopatia fibrosante nefrogena, artrite reumatoide e asma.

Per quanto riguarda la biologia delle cellule progenitrici mesenchimali e dei fibrociti circolanti gli autori rilevano che, nonostante i molti studi *in vitro* e *in vivo*, non è ancora definitivamente stabilito se i fibrociti esplicino un ruolo dannoso o benefico nei processi patologici. Da un lato, infatti, queste cellule sembrano necessarie per il processo di cicatrizzazione, in quanto sono in grado di produrre citochine, fattori di accrescimento e proteine dell'ECM e possono esprimere actina della muscolatura liscia alfa e promuovere l'angiogenesi. Le cellule staminali mesenchimali, inoltre, possono proteggere il tessuto polmonare attraverso l'inibizione di citochine infiammatorie. Dall'altro lato, i fibrociti sono implicati nella formazione di cicatrici abnormi, probabilmente attraverso l'attivazione di cellule T. Inoltre, anche se non vi è accordo nell'attribuire ai fibrociti la capacità di differenziarsi in miofibroblasti, non è dubbio che essi hanno proprietà profibrotiche. Non vi è peraltro accordo sulla capacità di queste cellule di contribuire a formare foci fibroblastici nel polmone dei pazienti con FPI o di avere un ruolo nella differenziazione fibroblastica locale e nella transizione epitelio-mesenchimale. Gli autori rilevano che vi sono probabilmente molti meccanismi che presiedono al rilascio, al reclutamento e alla differenziazione dei fibrociti, fra i quali infezioni virali latenti o acute.

Gli autori ricordano che, nonostante la validità delle prove di funzione respiratoria, della tomografia computerizzata ad alta risoluzione e dell'ergospirometria, la loro capacità di prevedere la progressione acuta e la prognosi della FPI appare tuttora limitata ed è avvertita la necessità di disporre di biomarcatori prognostici indipendenti. Gli autori citano, a questo proposito, alcuni biomarcatori recentemente proposti, quali le cellule neutrofile nel liquido di lavaggio broncoalveolare, la proteina surfattante A/D e l'omocisteina. Nella loro casistica gli autori hanno osservato che 7 sui 10 pazienti con FPI con più del 5% di fibrociti in circolo hanno avuto riacutizzazioni e probabilmente la più alta mortalità in questo gruppo è stata in parte prevedibile dalla comparsa di riacutizzazioni. Gli autori sottolineano, peraltro, di avere osservato un gruppo di pazienti in condizioni stabili, ma con alto numero di fibrociti e precoce mortalità, che evidentemente si trovavano ad alto rischio di riacutizzazione o di rapida progressione. Secondo gli autori ciò induce a ritenere che l'aumento dei fibrociti circolanti può precedere il declino clinico e funzionale, ma su questo punto essi ritengono necessari più estesi studi clinici controllati.

Nel commentare questi risultati Moore (**Moore BB. Fibrocytes as potential biomarkers in idiopathic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 524**)

ritiene che essi, oltre a dimostrare l'aumento del numero dei fibrociti nella FPI, inducano a porsi alcune domande sul ruolo dei fibrociti in questa malattia, in primo luogo come i fibrociti incrementano la fibrosi. Secondo l'autore i più recenti studi sperimentali dimostrano che i fibrociti possono differenziarsi in miofibroblasti *in vivo*, ma non è chiaro se tale processo si svolga anche nell'interstizio polmonare. D'altra parte è noto che i fibrociti possiedono proprietà paracrine che attivano i fibroblasti mediante secrezione di fattori profibrotici (ad esempio, il fattore trasformante di crescita beta) e possono anche indurre la transizione da epiteliale a mesenchimale mediante produzione di proteasi e fattori profibrotici. In secondo luogo l'autore si domanda se l'aumento del numero di fibrociti predica la comparsa di una riacutizzazione come sarebbe dimostrato dall'osservazione di Moeller et al (*loc cit*) secondo la quale questo numero si riduce nei pazienti che guariscono da un episodio acuto. In terzo luogo Moore (*loc cit*) ritiene che sia confermato che il numero dei fibrociti sia un utile indice di prognosi e che l'aumento percentuale di queste cellule possa precedere un aggravamento clinico e funzionale della FPI.

Infine, per quanto concerne il ruolo della misura del numero di fibrociti e dello studio di sottotipi di queste cellule nella diagnosi e nel giudizio prognostico, l'autore ritiene che gli studi sperimentali e clinici tuttora in corso potranno consentire di più chiaramente definire l'utilità di queste misure e di considerare i fibrociti come biomarcatori della FPI.

Controversie sull'associazione ACEI+ARB

Recenti studi hanno indicato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-I: "angiotensin converting enzyme inhibitors") e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB: "angiotensin receptor blockers") riducono la morbilità per insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sinistra e che l'associazione di queste due classi di farmaci consente di bloccare più completamente il sistema renina-angiotensina operando su due differenti punti del sistema; ciò permette di controllare il fenomeno di controregolazione che si verifica con monoterapia con ACE-I e con conseguente accumulo di angiotensina I. Tuttavia studi successivi hanno dimostrato che questa associazione, pur consentendo una riduzione della durata di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca, non ha consentito una significativa riduzione della mortalità, a causa di un accresciuto rischio di interruzione del trattamento a motivo di effetti avversi, quali iperpotassiemia e disfunzione renale.

Inoltre, nonostante che l'associazione ACEI+ARB abbia dato luogo in alcuni studi sull'ipertensione a un incremento lieve della riduzione della pressione sistolica e diastolica, sistematiche rassegne e meta-analisi, condotte mediante controllo della pressione a domicilio per 24 ore, hanno rivelato che questa associazione riduce i valori pressori soltanto di pochi millimetri a confronto con la monoterapia e che non appare chiaro se tale modesta riduzione sia un effetto additivo oppure sinergico (Doulton TW, He FJ, McGregor GA. **Systematic review of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. Hypertension 2005; 45: 880**). I risultati di queste ricerche hanno convinto molti che l'associazione ACEI+ARB offra pochi vantaggi rispetto a quella di questa classe di farmaci con un calcio-antagonista o con un diuretico tiazidico.

Per quanto concerne l'albuminuria, nei pazienti ipertesi in trattamento associato, a confronto con la monoterapia, sono stati osservati positivi risultati, definiti "incoraggianti", con riduzione di oltre il 20% della protei-nuria (Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. **Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148: 3**). Tuttavia, nonostante la riduzione della protei-nuria, nei pazienti in trattamento associato è stato osservato un aumento considerevole (più del doppio!) della creatinemia, a indicare che questa associazione non possiede proprietà nefroprotettive.

In una recente valutazione clinica critica dell'efficacia della associazione ACEI+ARB, è stata sottolineata la differenza, come punti di riferimento ("end points") nello studio degli effetti della terapia antipertensiva sulla funzione renale, della protei-nuria, da un lato, e della creatinemia e del ricorso alla dialisi, dall'altro (Messerli FH. **The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 468**). Secondo l'autore la protei-nuria, come punto di riferimento "surrogato", si muove in direzione prognostica positiva, mentre la creatinemia e la necessità di dialisi si muovono in direzione opposta negativa. L'autore ricorda, in proposito, i risultati di ricerche sperimentali su animali in deplezione sodica, nei quali il blocco del sistema renina-angiotensina dà luogo ad aumento della creatinemia e ad *obitus*, prevenibile con alimentazione ipersodica. L'autore osserva che la terapia diuretica che viene seguita comunemente dagli ipertesi può provocare una deplezione di volume sufficiente a dar luogo a danno renale in soggetti in terapia associata ACEI+ARB. Secondo Messerli (*loc cit*) l'assunzione di sodio sembrerebbe costituire un'arma a doppio taglio, in quanto potrebbe contrastare gli effetti antiproteinurici dell'associazione, mentre una dieta iposodica potrebbe causare ipotensione e riduzione della filtrazione glomerulare.

Riguardo all'uso dell'associazione ACEI+ARB nell'insufficienza cardiaca, l'autore fa riferimento ai risultati recentemente conseguiti in recenti studi che hanno indicato che l'aggiunta di un ARB a un ACEI non ha portato a riduzione della mortalità, ma soltanto a riduzione del 23% dei ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca (Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 262: 767**). L'autore sottolinea peraltro il notevole numero di pazienti inclusi in questo studio che hanno interrotto il trattamento as-



sociato a causa di ipercreatininemia e iperpotassiemia; questi risultati sono stati confermati in una recente meta-analisi su 18000 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra trattati con associazione ACEI+ARB, nei quali è stato osservato un aumentato rischio di eventi avversi (ipotensione, peggioramento della funzione renale e iperpotassiemia), a confronto con i soggetti in monoterapia, che hanno costretto a interrompere il trattamento (**Lakdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiol Fail 2008; 14: 181.**

Messerli conclude la sua revisione critica ritenendo che i risultati dei più recenti studi abbiano tolto ogni dubbio sul problema dell'innocuità del blocco terapeutico del sistema renina-angiotensina e che molti attraenti aspetti di questo blocco siano stati basati su una considerazione inesatta di alcuni punti di riferimento secondari che hanno rappresentato – sono le parole dell'autore – più un pio desiderio che una valida dimostrazione scientifica. Secondo l'autore, a meno che in futuro non emergano dati in contrario, il blocco del sistema renina-angiotensina è "morto fino a prova contraria".

Recenti acquisizioni sulla diagnosi di laboratorio dell'artrite reumatoide

Recentemente sono stati identificati alcuni anticorpi associati all'artrite reumatoide (AR) che sono stati adoperati nella diagnosi della malattia. Fra questi hanno attratto particolare interesse gli anticorpi diretti contro la citrullina, un aminoacido derivato dall'arginina per azione della peptidil-arginin-deaminasi; questi anticorpi sono stati denominati antipeptidi ciclici citrullinati ("anti-cyclic citrullinated peptide antibodies", secondo il termine d'uso internazionale: anti-CCP).

È stato osservato che, nei pazienti che soddisfano gli attuali criteri per la diagnosi di AR, la positività delle prove per rivelare la presenza nel siero di questi anticorpi ha una sensibilità del 50-70% e una specificità del 95-98% e inoltre che la positività anti-CCP è più specifica di quella per il fattore reumatoide (FR), sia per la diagnosi di AR che per quella di AR iniziale. Si è pertanto ritenuto che la positività per anti-CCP dovrebbe essere inclusa nei criteri diagnostici di queste due condizioni (**Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 146: 797.**

Una disamina critica della prova per anti-CCP, per quanto concerne l'applicazione pratica e i possibili inconvenienti legati all'interpretazione dei risultati è stata recentemente eseguita sulla base dei dati attualmente disponibili (**Shmerling RH. Testing for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Is it time to set this genie free? Arch Intern Med 2009; 169: 9.**

L'autore riconosce che il valore della ricerca degli anti-CCP nella diagnosi di AR risiede soprattutto nella sua elevata specificità e rileva che l'assenza di anti-CCP può identificare alcuni soggetti che non hanno un'AR, pur presentando positività per FR e che è stato osservato che questi anticorpi possono essere presenti molto prima della comparsa di AR, consentendo un precoce riconoscimento della malattia.

Per quanto concerne la questione della patogenicità degli anti-CCP nell'AR, l'autore rileva che, nonostante la presenza dell'antigene peptidico citrullinato nella sinovia dei pazienti con AR, l'assenza di questi anticorpi segnalata in molti pazienti e la presenza di antigene citrullinato nella sinovia di soggetti con artropatie infiammatorie, non consentono di attribuire con certezza un valore patogenetico agli anti-CCP nell'AR.

Riguardo al valore della misura degli anti-CCP nella diagnosi di AR, l'autore ricorda che questa risiede soprattutto nei dati clinici obiettivi e nel rilievo di una poliartrite cronica interessante in particolar modo le piccole articolazioni di mani, polsi e piedi; per contro la presenza di FR e di anti-CCP, delle tipiche alterazioni radiologiche e dei noduli reumatici, pur confermando la diagnosi, non è richiesta per questa. Inoltre, secondo l'autore, la valutazione degli anti-CCP può dar luogo a sovrastima del "mondo reale" dei pazienti con AR, specialmente nei soggetti con forme lievi di artropatia, spesso FR-negative; pertanto l'effettiva utilità degli anti-CCP nella diagnosi di una AR di recente insorgenza, al momento attuale, non è accertata. A questo proposito l'autore ricorda che non è rara l'evenienza di anti-CCP negativi in pazienti con un AR " clinicamente inequivocabile", a motivo della sensibilità non superiore al 70% di questo parametro. Quanto poi ai pazienti con AR conclamata, la prova per gli anti-CCP avrebbe, secondo l'autore, scarsa o nulla utilità, anche se in alcune evenienze possa avere un significato prognostico. Del resto, osserva l'autore, anche la presenza di FR può avere questo significato, ma nessuno di questi parametri consente di prevedere la futura evoluzione della malattia, sebbene alcuni studi abbiano indicato un valore predittivo di comparsa di lesioni articolari erosive o extra-articolari sia per gli anti-CCP che per il FR.

L'autore si sofferma sull'utilità della misura degli anti-CCP nella diagnosi dell'AR iniziale rilevando che, data l'alta specificità di questa prova, un risultato positivo depone fortemente per un'AR, differenziandola da altre poliartriti di recente insorgenza, come spondiliti, artriti infettive, artriti uratiche, etc e consentendo un precoce trattamento. Tuttavia l'autore sottolinea che la diagnosi di AR è una diagnosi clinica basata su una completa anamnesi, un accurato esame obiettivo che comprenda anche le manifestazioni extra-articolari e su determinati esami di laboratorio; pertanto, secondo l'autore, l'apporto della misura degli anti-CCP può essere di scarsa entità e, addirittura, incerto specialmente se vi è positività per il FR.

Un problema particolare è quello dei pazienti con artralgie, ma senza poliartrite; in queste evenienze, secondo l'autore, la prova degli anti-CCP potrebbe consentire una precoce identificazione di una AR; ovviamente in questi soggetti dovrebbe essere attuato un programma di monitoraggio più intenso di quello di routine, sebbene l'autore confessi che, attualmente, non è chiaro se questa più accurata procedura possa recare vantaggio, qualora si tengano presenti le non rare false positività della prova che, inoltre, può essere negativa prima dell'espressione clinica della malattia. L'autore ritiene che, mentre la prova per anti-CCP è molto utile quando è positiva, non ha grande valore in clinica quando è negativa.



L'autore ricorda che vi sono condizioni patologiche diverse dall'AR nelle quali la prova degli anti-CCP può essere utile e cita, ad esempio, l'epatite virale C, con o senza crioglobulinemia, che può presentarsi con artralgie o anche artrite e con alto livello di FR (**Sterling RK, Brawlow S. Extraepatic manifestations of hepatitis C virus. Curr Gastroenterol Rep 2006; 8: 53**). È noto che il FR può essere positivo in soggetti con epatite C, ma senza AR, ma questi pazienti sono quasi tutti negativi per anti-CCP, anche se la negatività non può escludere una AR, dato che circa il 30% delle AR sono anti-CCP-negative.

Concludendo, l'autore rileva che, per una malattia, come l'AR, che viene definita e diagnosticata mediante criteri clinici, l'utilità "reale" di una prova di laboratorio, come la misura degli anti-CCP, può essere incerta, poiché, come egli rimarca, in realtà nessuna singola prova di laboratorio consente la diagnosi di AR in assenza di quadro clinico caratteristico. Tuttavia, data la sua alta specificità, una prova positiva per anti-CCP può consentire di prevedere lo sviluppo di un'AR. Inoltre la prova per anti-CCP può essere utile per indicare l'assenza o la pre-

senza di questi anticorpi in alcune condizioni cliniche, come epatite C con crioglobulinemia e nei pazienti che presentano una probabilità "pre-test" dopo un'accurata valutazione clinica; secondo l'autore, in queste evenienze, l'introduzione della misura degli anti-CCP ha rappresentato un significativo progresso. Tuttavia, secondo l'autore, considerando i numerosi casi di "artralgie" e altre sintomatologie che potrebbero essere dovute a malattie reumatiche sistemiche, le condizioni nelle quali la prova per gli anti-CCP può essere utile sono probabilmente poche. Inoltre, con la diffusione di questa prova, i risultati negativi potrebbero aumentare e quelli positivi potrebbero fornire informazioni già acquisibili con l'esame clinico e altre prove, compreso il FR. Secondo l'autore la misura degli anti-CCP potrebbe essere usata al posto del FR in situazioni di "moderata probabilità pre-test", altrimenti la sua utilità sarebbe "deludente", se la prova è eseguita su soggetti con basso sospetto di AR. L'autore ritiene che, se questa prova dovrà mantenere le sue promesse, dovrà superare prove selezionate e interpretazioni critiche e che comunque saranno necessarie ulteriori ricerche per valutare nuove accurate modalità tecniche per il suo uso nella diagnosi dell'AR.