- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.15.59.163 Mon, 29 Apr 2024, 08:02:37

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Lettere

Vol. 96, N. 4, Aprile 2005
Pagg. 194-195

I nuovi orizzonti terapeutici nella sindrome di Sjögren: la leflunomide

Egregio direttore,

la sindrome di Sjögren (SjS) è una malattia infiammatoria cronica, a patogenesi autoimmune, di ghiandole a secrezione esocrina, per cui è stata anche definita "esocrinopatia multipla autoimmune", e più recentemente "epitelite autoimmune"[1,2]. Le ghiandole maggiormente in causa sono le lacrimali e le salivari, con conseguente ridotta secrezione di lacrime, con diminuzione del loro effetto protettivo sull'epitelio congiuntivale, conseguente secchezza e infiammazione cronica dello stesso epitelio e della cornea sottostante, insorgenza di cheratocongiuntivite secca, riduzione della produzione di saliva, secchezza del cavo orale con difficoltà nella deglutizione, comparsa di carie dentarie multiple e possibili sovrainfezioni batteriche orali. Altre ghiandole esocrine possono essere coinvolte (vulvari, con dispareunia e vaginiti ricorrenti, gastriche, con gastrite atrofica associata a ipocloridria, ecc). Le manifestazioni extraghiandolari sono pure presenti, e più frequenti, nei pazienti con SjS primaria, con impegno renale, polmonare, muscolare e neurologico[3]. L'eziologia è multifattoriale: sono documentati fattori genetici, ormonali, immunologici e virali.

La leflunomide (LEF), farmaco ormai classico nel trattamento dell'artrite reumatoide, è un profarmaco a basso peso molecolare, derivato dall'isoxazolo. Dopo la somministrazione orale, viene rapidamente convertito a livello della mucosa intestinale, nel plasma, ed in parte nel fegato, nel suo metabolita attivo A771726, dotato di attività immunomodulatoria[4]. Agisce *in vitro* arrestando la proliferazione clonale dei linfociti T attivati, inibendo la loro crescita in fase G_1, e impedendo il passaggio verso la fase S di sintesi del ciclo cellulare; ciò si verifica attraverso il blocco della sintesi *de novo* delle pirimidine, ottenuta mediante l'inibizione reversibile dell'enzima diidroorotato deidrogenasi (DHODH)[5]. La somministrazione della LEF non influenza le fasi precoci dell'attivazione linfocitaria: infatti le cellule memoria rimangono in grado di sopprimere le eventuali infezioni opportunistiche e le neoplasie maligne indotte da virus. Oltre agli effetti immunomodulatori, il farmaco possiede anche un'azione antinfiammatoria attraverso l'inibizione del TNF-α dei radicali reattivi dell'ossigeno, della produzione di prostaglandina E2 (PGE_2), delle metalloproteinasi (MMP) e dell'interleuchina 6 (IL-6)[6].

L'utilizzo della LEF nei pazienti affetti da SjS è stato prospettato dubitativamente[7,8,9]. Scopo del nostro studio è verificare l'efficacia della LEF nei pazienti affetti da SjS con sintomatologia (soprattutto xeroftalmia e/o xerostomia) non adeguatamente controllata dalla somministrazione di terapia corticosteroidea (da 2 a 6 mg/die di 6metilprednisolone). In 22 pazienti non responders la LEF è stata aggiunta alla terapia steroidea al dosaggio di 20 mg/die per un periodo minimo di 8 mesi. I pazienti, 15 donne e 7 uomini, con età media di 31 anni (range 7-55 anni), con durata di malattia da 1 a 18 anni, lamentavano sindrome secca (22/22), artrite (20/22), parotite ricorrente (13/22), porpora ortostatica (6/22), fenomeno di Raynaud (7/22), adenomegalia sottomandibolare (5/22), neuropatia periferica (4/22), importante aumento delle gamma-globuline (sempre oltre il 25%, e in 3 casi fino al 40%), fattore reumatoide (FR) circolante a titolo medio/alto (18/22), anticorpi anti-nucleo (ANA) di tipo granulare (20/22), anticorpi anti-SSA (ELISA monoclonale) (19/22), anticorpi anti-SSB (15/22), leucopenia (5/22), piastrinopenia (3/22), anti-dsDNA (0/22). La valutazione della secchezza è stata effettuata mediante test di Schirmer, scialometria e brake-up time, ma soprattutto mediante la soggettività, nel tempo, del paziente. Il miglioramento è stato marcato in tutti i 22 pazienti, benché risultasse ancora insoddisfacente in 2/22, al termine del follow-up. Le condizioni cliniche e di laboratorio hanno consentito di ridurre di 2 mg/die in 8/22 pazienti, e di 4 mg/die in 6/22 pazienti, la dose giornaliera di corticosteroide. Il drammatico miglioramento clinico è risultato parallelo alla netta riduzione della velocità di eritrosedimentazione alla I ora, delle gammaglobuline, del titolo del FR e degli anticorpi anti-SSA e anti-S SB. In una sola paziente è stato necessario sospendere la somministrazione della LEF per la comparsa di alopecia importante (ma rapidamente reversibile); non si sono registrati altri effetti collaterali di rilievo.

Gli orizzonti terapeutici della sindrome di Sjögren, così angusti fino a pochi anni fa, e praticamente limitati alla terapia corticosteroidea a basse dosi long-term, si sono ampliati notevolmente con l'acquisizione della efficacia della ciclosporina e della lefiunomide, e probabilmente anche degli anti-TNFα.

Bibliografia

1. Moutsopoulos HM, Kordossis T. Sjögren's syndrome revisited: autoimmune ephitelitis. Br J Rheumatol 1996; 35: 204-6.
2. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, (eds). Rheumatology, 2nd ed, London: Mosby, 1998; 7: 1-12.
3. Derk CT, Vivino FB. A primary approach to Sjögren's syndrome. Helping patients cope with sicca symptoms, extraglandular manifestations. Postgrad Med 2004; 116: 49-54.
4. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide. A review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs 1999; 58: 1137-64.
5. Fairbanks LD, Bofill M, Ruckemann K, Simmonds HA. Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo syntesis inhibitors. J Biol Chem 1995; 270: 29682-9.
6. Galeazzi M, Foti R, Bellisai F, Leonardi R. La leflunomide: recenti acquisizioni. Reumatismo 2004; 56: 41-4.
7. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadeguate for a common disease. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9: 2007-16.
8. Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. Am J Med Sci 2002; 323: 190-3.
9. Gensburger D, Kawashima M, Marotte H, Kanitakis J, Miossec P. Lupus erythematosus with leflunomide: induction or reactivation? Ann Rheum Dis 2005; 64: 153-5.

Pasquale Scagliusi, Giovanna Minenna,
Massimo D'Amore[1], Alessandro Scagliusi[2]
[1]Sezione di Reumatologia,
Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica;
[2]Sezione di Dermatologia,
Dipartimento di Medicina Clinica,
Immunologia e Malattie Infettive, Università, Bari

Pervenuta il 23 febbraio 2005.

Interposizione epato-diaframmatica del colon: segno di Chilaiditi

Egregio direttore,

si presenta alla nostra osservazione un paziente di 82 anni per febbre persistente da 3 giorni associata a tosse di tipo produttivo. Nell'anamnesi remota risulta una broncopneumopatia cronica ostruttiva da vari anni, cardiopatia ischemica cronica con pregresso infarto acuto del miocardio, ipertrofia prostatica, demenza su base mista. Viene riferito il rilievo in età giovanile di una non meglio definita "risalita dell'emidiaframma destro". All'esame obiettivo, oltre un marcato deficit cognitivo ed una rigidità muscolare, si rileva un murmure vescicolare diffusamente ridotto con rantoli sparsi, toni cardiaci parafonici ritmici, addome trattabile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.15.59.163 Mon, 29 Apr 2024, 08:02:37

Una radiografia del torace effettuata per le condizioni respiratorie, mostra la presenza al di sotto della cupola diaframmatica di aree di trasparenza di verosimile pertinenza colica. Una ecografia dell'addome rileva altresì echi gassosi nello spazio epato-diaframmatico che non presentano variazioni di posizione nei vari decubiti. L'interposizione epato-diaframmatica del colon è generalmente asintomatica e viene definita come "segno" di Chilaiditi, mentre, quando questo reperto si accompagna a sintomi clinici, si parla di "sindrome" di Chilaiditi[1].

È una patologia relativamente rara e sporadicamente descritta in letteratura; l'incidenza stimata è meno del 3% della popolazione generale, soprattutto in anziani maschi[2].

Fattori predisponenti sono una particolare lassità e lunghezza del legamento sospensorio del colon e del fegato[3].

Da una sintomatologia addominale aspecifica si può giungere a crisi dolorose severe da ostruzione, tanto che questa condizione è considerata un fattore di rischio di volvolo colico[4], per cui da una terapia prettamente medica e dietetica si può giungere rapidamente ad un intervento chirurgico in urgenza. L'intervento consiste in extraperitonealizzazione epatica, dopo riposizionamento del tratto gastroenterico dislocato, portando la superficie superiore del fegato ancora in diretto contatto con la relativa cupola diaframmatica[5]. Segni ecografici che possono rilevarsi sono: echi gassosi (echi molto intensi con o senza artefatto ring-down posteriore) di diverse dimensioni sopra l'intero fegato o sopra il lobo epatico destro, piccoli echi gassosi nello spazio epato-diaframmatico che rimangono nella stessa posizione al variare del decubito; nel lobo epatico destro appare come una massa iperecogena con attenuazione acustica superficiale[2].

Bibliografia

1. Barroso JM, Balaguer A, Escribano J, Pagone F, Domenech J, Del Castillo D. Chilaiditi syndrome associated with transverse colon volvolus: first report in a paediatric patient and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 2003; 13: 425-8.
2. Sato M, Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Naganuma H, Komatsuda T, Ishida J, Watanabe S. Chilaiditi syndrome: sonographic findings. Abdom Imaging 2000; 25: 397-9.
3. Santonocito MM, Di Prima P, Corsaro A, Scuderi R. Sindrome di Chilaiditi: descrizione di un caso clinico. Giornale italiano di Ecografia 2004; 7 (suppl): 60-1.
4. Matthews J, Beck GW, Bowley DM, Kingsnorth AN. Chilaiditi syndrome and recurrent colonic volvolus: a case report. J R Nav Med Serv 2001; 87: 1112.
5. Pranava VM, Prakash NS, Srinivas PS, Srinivas V, Srinivas GV. Chilaiditi syndrome with hypertension. J Assoc Physicians India 2000; 48: 641-2.

Massimo Bindi, Massimiliano Pinelli,
Javier Rosada, Maido Castiglioni
IV Divisione Medica, Azienda Ospedaliera Pisana

Pervenuta il 9 marzo 2005.

Salvatore de Renzi: un precursore della medicina basata sull'evidenza

Egregio direttore,

in due mie brevi rassegne[1,2] ho compendiato alcune sperimentazioni cliniche controllate eseguite tra il 1750 ed il 1850 che hanno contribuito alla nascita della medicina moderna. Gli storici concordano nel ritenere che la medicina sperimentale nacque poco dopo, nel 1865, con la pubblicazione della classica opera di Claude Bernard[3].

Ritengo interessante portare all'attenzione dei lettori un brano di Salvatore de Renzi[4], il quale, già nel 1838, era un pioniere della medicina sperimentale e un precursore della medicina basata sull'evidenza.

Ricordo che de Renzi fu docente di patologia generale e professore di storia della medicina a Napoli. Egli deve la sua notorietà alle opere storiche, ma si guadagnò notevoli meriti scientifici per le ricerche sulla vaccinazione antivaiolosa che eseguì come direttore dell'Istituto Vaccinico.

«A me pare che un gran numero di coloro che hanno discusso di materie vacciniche negli ultimi anni lo hanno fatto dietro la scorta della loro particolare esperienza, e poiché sovente i medici sogliono prendere le proprie osservazioni per regola della loro credenza, e reputano comune quel che si è veduto da essi, e per lo contrario credono impossibile quello che non fu dato loro di scorgere, così di frequente avviene che alcune verità rimangono sconosciute, e sostenuti non pochi errori.

In cose che riguardano fatti, l'unico mezzo per giudicare drittamente è quello di porre i fatti medesimi al coperto delle passioni degli uomini, di moltiplicarli per quanto è possibile, di variarli in diverse maniere, in diversi luoghi, in diversi tempi ed in diverse circostanze, di presentali allo sguardo di differenti osservatori, e poi riunitili tutti, prevalersene per la ricerca del vero.

Questo nostro Istituto (Vaccinico) trovasi possedere tale tesoro di fatti raccolti nel modo indicato, sì che più di ogni altro è nella condizione di somministrare alla scienza ed alla pratica vaccinica gli elementi alla soluzione delle quistioni che ora si van dibattendo».

Bibliografia

1. Giusti G. Diceria intorno alle più antiche sperimentazioni cliniche controllate. Recenti Prog Med 2002; 93: 444-6.
2. Giusti G. Old ancient and legendary trials. Giorn It Mal Inf 2004; 10: 5-6.
3. Bernard C. Introduction a l'étude de la médecine expérimentale. Paris: Baillière, 1865.
4. de Renzi S. Sulla scoverta del cow-pox nella capitanata e sopra varie questioni relative alla vaccinia. Tipografia del Filiatre-Sebezio. Napoli: 1839: 9-10.

Giuseppe Giusti
Via Ferdinando Russo, 29
80123 Napoli

Pervenuta il 21 marzo 2005.

Due raffinate barzellette di Umberto Eco

Egregio direttore,

Il nuovo e avvincente romanzo di Umberto Eco, *La misteriosa fiamma della regina Loana* (Bompiani, Milano 2004), dedicato per così dire all'amnesia, è stato già portato all'attenzione dei lettori. Infatti, questa rivista, sempre attenta alle opere letterarie ricche di valori morali, ne ha già riprodotto una suggestiva pagina nella rubrica "Medicina e Letteratura", (Ricordare è un lavoro, Recenti Progressi in Medicina 2004; 95: 553).

Vorrei citare da questo stesso romanzo (pagine 46 e 388) due barzellette attinenti alla medicina, di cui ho apprezzato l'originalità, la concisione, nonché il sottile e amaro umorismo:

«Il bello dell'Alzheimer è che ogni giorno incontri un sacco di gente nuova...»

«Un medico consiglia a un malato terminale le sabbiature. "Fanno bene, dottore?" "Non è che facciano gran ché, ma ci si abitua a stare sotto terra."»

Giuseppe Giusti
Via Ferdinando Russo, 29
80123 Napoli

Pervenuta il 21 marzo 2005.