

CORRISPONDENZA

Ridotta biodisponibilità di ossido nitrico come causa di prognosi avversa nei pazienti anemici

In una recente rassegna, Lettino e Toschi¹ sintetizzano le crescenti evidenze che attribuiscono all'anemia un significato prognostico negativo nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Il valore predittivo nei confronti della mortalità a breve, medio e lungo termine persiste dopo aggiustamento per fattori confondenti e per comorbilità, è proporzionale alla severità dell'anemia stessa, e si manifesta sia per anemie secondarie a ipoproduttività midollare che per anemie dovute a sanguinamenti acuti o cronici^{1,2}. Tra le più citate ipotesi sottostanti tale associazione vi è la ridotta disponibilità di ossigeno per il miocardio ischemico, l'aumentato lavoro cardiaco secondario all'anemia stessa e la sospensione della terapia antitrombotica^{1,2}. Un ulteriore aspetto da non trascurare è il fisiologico rilascio di ossido nitrico (NO) da parte dei globuli rossi³.

L'emoglobina (Hb) extracellulare, dovuta per esempio a emolisi, è un noto *scavenger* di NO⁴. Meno nota è la funzione dell'Hb intraeritrocitaria come riserva di NO bioattivo³. Dal punto di vista molecolare, il legame tra NO e Hb varia in rapporto all'ossigenazione del sangue: nell'ossi-Hb (presente, per esempio, nel circolo polmonare) l'NO si orienta verso l'interno dell'Hb ed è legato al residuo cisteinico 93 della catena beta (beta-Cys93)^{3,5}. Nel microcircolo periferico, la deossi-Hb subisce un cambiamento conformazionale che provoca estromissione di NO dall'Hb stessa e fuoriuscita di NO dai globuli rossi mediante S-nitrosilazioni multiple^{3,5}. Il rilascio di NO dalla deossi-Hb (o dai nitriti per azione riduttasica della stessa deossi-Hb) viene considerato cruciale per la fisiologica vasodilatazione ipossica sistemica^{3,5}. Nella deossi-Hb i gruppi eme privi di ossigeno caricano nuove molecole di NO che, nel polmone, si trasferiscono sui residui beta-Cys93, riproducendo così il ciclo di riserva/rilascio di NO^{3,5}.

L'NO è un gas biatomico, altamente reattivo, a breve emivita, la cui biosintesi avviene attraverso l'attività di NO-sintasi, presenti anche a livello intraeritrocitario^{3,5}. Oltre all'azione vasodilatante, l'NO ha azioni antiplastriche, antinfiammatorie, insulino-sensibilizzanti, antiossidanti e rigeneranti (stimola infatti la liberazione di progenitori cellulari)⁶. Gli effetti avversi delle trasfusioni ematiche sono stati attribuiti, almeno in parte, alla deplezione di NO dai globuli rossi immagazzinati^{1,2,4}. Una correlazione diretta tra biodisponibilità di NO e livelli di Hb nel sangue è inoltre sostenuta da diverse osservazioni cliniche. Nei soggetti con coronaropatia stabilizzata, le concentrazioni plasmatiche di derivati dell'NO sono significativamente minori in presenza di anemia rispetto alla sua assenza⁷. Nei policitemici ad alta quota, rispetto ai normocitemici a livello del mare, vi è un aumento della gittata cardiaca e dei flussi ematici periferici correlato all'NO⁸. Tra i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, quelli policitemici mostrano aumentati diametri dell'arteria brachiale rispetto ai normocitemici, indipendentemente dallo stress di parete (che è un noto attivatore dell'NO-sintasi endoteliale)⁸.

Il ruolo dell'Hb come proteina che lega, trasporta e rilascia NO bioattivo nel circolo periferico è stato descritto da oltre 10 anni³ ma è poco considerato nella pratica clinica. Riduzioni anche modeste dei livelli di Hb potrebbero avere ripercussioni cliniche significative, essendo l'Hb così rappresentata nel sangue,

con concentrazioni 40 volte maggiori rispetto al fibrinogeno e doppie rispetto all'albumina. Ciò permette di comprendere come l'anemia, anche lieve e di qualsiasi eziologia, possa limitare la quota di NO disponibile e contribuire a una prognosi cardiovascolare avversa, particolarmente nei pazienti con cardiopatia ischemica. La ridotta biodisponibilità di NO rappresenta infatti una importante causa di disfunzione endoteliale e di diatesi trombotica⁶.

Felicita Andreotti¹, Eliano Pio Navarese²,
Antonio G. Rebuzzi¹, Giulio Coluzzi¹

¹Dipartimento di Medicina Cardiovascolare
Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

²Dipartimento di Cardiologia e di Medicina Interna
Università Nicolaus Copernicus, Bydgoszcz, Polonia

BIBLIOGRAFIA

1. Lettino M, Toschi V. Significato prognostico e trattamento dell'anemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta. *G Ital Cardiol* 2011;12:327-32.
2. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1854-64.
3. Pawlowski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature* 2001;409:622-6.
4. Roback JD, Neuman RB, Quyyumi A, Sutliff R. Insufficient nitric oxide bioavailability: a hypothesis to explain adverse effects of red blood cell transfusion. *Transfusion* 2011;51:859-66.
5. Lima B, Forrester MT, Hess DT, Stamler JS. S-nitrosylation in cardiovascular signaling. *Circ Res* 2010;106:633-46.
6. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855-63.
7. Andreotti F, Coluzzi G, Lavorgna A, et al. Relation between nitric oxide metabolites and haemoglobin concentrations in patients with ischaemic heart disease. *Heart* 2007;93:255-7.
8. Andreotti F, Pafundi T, Crea F, Coluzzi G, Maseri A. Polycythemia, vascular function, and hemoglobin-nitric oxide reactions. *J Appl Physiol* 2011;111:331.

Commento all'articolo "L'ECG in età pediatrica: cosa deve sapere il cardiologo dell'adulto" di Bronzetti et al.

G Ital Cardiol 2011;12:408-18.

All'Editor. Volevo esprimere agli autori i miei complimenti per l'agile ed esauriente stesura di un argomento che purtroppo sta perdendo i suoi cultori, nell'ambito di una superspecializzazione "forzata" dall'aumento delle conoscenze.

Diceva Frugoni che fino ad un certo punto ce l'aveva fatta a sapere tutta la medicina, ma poi aveva dovuto cedere il passo, e questo è quello che penso stia succedendo ad ognuno di noi anche dopo aver diviso la scienza medica in settori.

Oltre ai complimenti due modesti appunti: il primo riguarda il senso di rotazione dello sviluppo del campo elettrico cardiaco che sul piano orizzontale è orario nelle prime due settimane di vita e poi diventa obbligatoriamente antiorario (a differenza del piano frontale) con la rotazione oraria patogno-

CORRISPONDENZA

monica di impegno ventricolare destro una volta trascorso questo breve periodo. Questo importante segno non viene mai ricordato nemmeno dagli "esperti" dell'ECG del neonato e del bambino e gli autori non hanno fatto eccezione nella loro interessante rassegna.

Il secondo è di carattere storico: ancora una volta vedo scritto "dotto di Botallo". L'astigiano descrisse "un ductus abbastanza cospicuo, spesso flessuoso, che fa comunicare l'atrio destro con quello sinistro" nel suo "De foramine ovali dissertatio" stampato a Lione nel 1561. Il termine ductus generò l'equivoco, per cui Leonardo Botallo si vide attribuire un eponimo, quello relativo al dotto arterioso, di cui non aveva nessun merito e nemmeno idea (le sue autopsie furono svolte solo su soggetti adulti).

Massimo Pandolfi

*U.O. di Cardiologia
Ospedale Serristori, Figline Valdarno (FI)
e-mail: massimo.pandolfi@tin.it*

Risposta. Ringraziamo il dr. Pandolfi per il lusinghiero commento del lavoro, accogliendo di buon grado le sue precisazioni.

Rotazione del cuore sul piano orizzontale: in effetti per esigenze di brevità non abbiamo parlato di vettorcardiografia, sontuosamente celebrata nel testo di Piccolo¹. È straniante il contrasto che può vivere la diagnosi cardiologica, "immaginata" nel claustrale passatismo della vettorcardiografia, o fatta immagine nello "Zang Tumb Tumb" della risonanza magnetica, presente radiologico di marinettiana memoria.

Riguardo al Botallo lo ammettiamo, abbiamo ceduto all'antonomasia. Secondo ricerche storiche rigorose quello che chiamiamo dotto di Botallo si dovrebbe chiamare dotto di Aranzio (quest'ultimo è stato poi risarcito con un dotto epatico, venoso, e dei noduli aortici)². A onor del vero il chirurgo di Asti, dalla turbinosa vita e altrettanto spumeggiante attività letteraria, avrebbe dovuto accontentarsi del forame ovale. Del resto ci sono esempi di confusione onomastica in molti campi, dalla cartografia (America ...) alla cosmesi: il moderno mascara è stato inventato da T.L. Williams, ma i più lo chiamano Rimmel, come la casa cosmetica londinese fondata da Eugene Rimmel. Il cuore è uno zingaro ... e uno zingaro è un trucco. Tra le pagine chiare e le pagine scure della nostra carriera ci sono aneddoti come quello che segue. Tempo fa una mamma si rivolse a noi perché il figlio aveva un "botulino" da chiudere, complici dei cardiologi che avevano biascicato la diagnosi di un dotto restrittivo. Per poco Botallo non si è visto attribuire anche la scoperta della tossina più amata dalle donne.

Gabriele Bronzetti

*Istituto di Cardiologia
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
e-mail: gabronz@hotmail.com*

BIBLIOGRAFIA

1. Piccolo E. Elettrocardiografia e vettorcardiografia nelle cardiopatie congenite. Padova: Piccin Editore, 1992.
2. Fransson SG. The Botallo mystery. Clin Cardiol 1999;22:434-6.