

VALUTAZIONE SEMEIOTICO-BIOFISICA DELLE PROTEINE DELLA FASE ACUTA. ASPETTI TEORICI E PRATICI.

(Sono sinceramente grato al Prof. Lars Retterstol, Institute of Medical Genetics, University of Oslo, per il prezioso contributo scientifico fornitomi attraverso il suo articolo "*C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASE*" nella preparazione del seguente lavoro)

Introduzione.

La valutazione "clinica" delle Proteine della Fase Acuta (PFA), inclusa la Proteina C Reattiva (PCR), è attualmente resa possibile dalla **Semeiotica Biofisica**. Si tratta di un gruppo di proteine sintetizzate nel fegato, la cui valutazione è utile, come mi permette di affermare una lunga esperienza clinica, sia dal punto di vista diagnostico che prognostico. Inoltre questa originale valutazione rappresenta anche un utile strumento per la ricerca e per il monitoraggio terapeutico, condotto in modo veramente originale.

Le Proteine della Fase Acuta.

Le proteine della fase acuta (PFA), principalmente la Proteina C reattiva (PCR), posseggono un notevole valore di *marker* di attività morbosa e di risposta alla terapia (monitoraggio terapeutico) in caso di danno tessutale e di situazioni infiammatorie, infettive e neoplastiche (1).

Il loro dosaggio oggi è condotto con metodiche sufficientemente precise, in grado di offrire utili informazioni, per esempio, nella cardiopatia ischemica (CAD) (2). Noi non comprendiamo completamente la precisa funzione biologica della PCR, che certamente svolge un importante ruolo nei meccanismi aspecifici di difesa, legandosi a varie sostanze, tra cui la fosfocolina, numerosi patogeni e i costituenti fosfolipidici delle cellule danneggiate (3, 4).

Inoltre, la PCR attiva la via classica del complemento, stimola i fagociti (1) ed inizia la eliminazione delle cellule bersaglio mediante l'interazione con sistemi effettori, sia cellulari che umorali.

La PCR può, accanto a ciò, stimolare la sintesi di citochine e fattori tissutali nei monociti, svolgendo verosimilmente un ruolo fisiopatologico primario nella risposta infiammatoria aspecifica (3), come consente di affermare anche la **Semeiotica Biofisica**.

Da tempo sappiamo che la PCR è elevata (NN = 1-2 mg/L; maggiore nelle donne che nei maschi, aumenta di circa il doppio passando da 30 a 60 aa) in presenza di fattori di rischio per la CAD, incluso il fumo di sigaretta, diabete, obesità e ipertensione (5-9) (V. Avanti).

Nei pazienti infartuati in fase stabile, il livello di PCR si è rivelato un forte fattore predittivo della mortalità, sia totale che cardiaca, migliore del valore della frazione di eiezione (10), in precedenza considerata la valutazione prognostica più accurata (11). Ne consegue che la PCR è associata con la prognosi di pazienti in differenti stadi della cardiovascolopatia e nei soggetti sani.

I meccanismi alla base della teoria infiammatoria della CAD e dell'ATS sono praticamente sconosciuti, anche se alcuni sono considerati verosimili da molti autori (12, 13, 14).

Personalmente considero l'evento infiammatorio nella patogenesi dell'arteriosclerosi, in generale, non primitivo, ma, quando presente, secondario, come ho dimostrato nel sito HONCode, N° 233637, www.semeioticabiofisica.it: "Costituzione Arteriosclerotica" e "Teoria Microcircolatoria dell'Arteriosclerosi" (V. Avanti).

Nei pazienti infartuati in fase stabile, il livello di PCR si è rivelato un forte fattore predittivo sia della mortalità totale che cardiaca migliore del valore della frazione di eiezione (10), in precedenza considerata la valutazione prognostica più accurata (11). Ne consegue che la PCR è associata con la prognosi di pazienti in differenti stadi della cardiovascolopatia e nei soggetti sani.

Come precisa **Lars Rettersol**, gli autori sono d'accordo sulla possibilità di alcuni meccanismi, tra cui i seguenti sette:

1) La PCR può essere un marcatore circolante dell'aterosclerosi, anche se recentemente non è stato possibile evidenziare l'associazione tra reperti angiografici e PCR (14), sebbene non mancano prove contrastanti (15), in accordo con autori che attribuiscono lo stesso valore di *marker* alla VES (16).

2) Alti livelli di PCR possono essere l'espressione di instabilità delle placche, secondaria all'attività dei macrofagi all'interno delle placche, con conseguenza erosione del cappuccio. Inoltre, il complemento, attivato dalla PCR, può stimolare le cellule dentro le placche, provocando l'instabilità delle stesse, con meccanismo autotossico autoalimentantesi, che può sfociare in eventi cardiaci acuti (17).

3) Sono numerosi i dati a sostegno dell'insorgenza di gravi danni cardiaci nell'IMA provocati dalla PCR, attraverso verosimilmente l'attivazione del sistema del complemento (18), quando i livelli ematici della PCR prima dell'IMA sono elevati.

4) La PCR può promuovere la coagulazione del sangue mediante il fattore tissutale o altre proteine trombogene (19).

5) Verosimilmente, gli effetti della PCR sulla CAD possono essere espressione di infiammazione, perchè nelle virosi e nelle infezioni batteriche i livelli ematici della PCR sono elevati (20, 21) (V. Avanti). In realtà, la **Semeiotica Biofisica**, molto spesso ma non sempre in riferimento alla "sola" CAD, ha permesso di corroborare questi dati relativi all'arteriosclerosi, espressione certamente non di un fatto primitivo ma *secondario*. Infatti, altri autori mostrano dati contrastanti ed in accordo con quelli personali (22, 23).

6) La PCR è elevata nell'IMA, probabilmente come risposta al danno miocardico, cioè come evento "secondario" e la sua intensità è correlata con l'estensione della lesione o con i meccanismi di riparazione nel tempo, non necessariamente legati alla dimensione dell'infarto (24).

7) La PCR può essere una *marker* della presenza di fattori di rischio e/o di uno stile di vita insano.

Poichè la PCR sembra dotata di valore predittivo di rischio cardiovascolare, è stato suggerito il suo utilizzo nello *screening* di massa e per la stratificazione dei cardiopatici, sostenendone una facilitazione nella previsione del rischio (24), associandolo al rapporto Colest. tot./HDL Colest. (25).

A questo punto bisogna ricordare il ruolo svolto dal dosaggio della PCR nella valutazione degli effetti del danno da fumo di sigaretta e nei vantaggi ottenuti con la sua cessazione così come nel monitoraggio terapeutico di farmaci, per esempio, ipolipidemizzanti ad azione antiflogistica, come le statine.

Per riassumere, è mia opinione che oggi, nonostante il valore delle PFA, sopra brevemente illustrato, non si debba attribuire al loro dosaggio una importanza tale da indurre ad un loro *screening* di natura sia preventiva (della CAD, per esempio), che prognostica (nell'IMA, per esempio, in accordo a quanto da altri sostenuto (26), analogamente a quanto accadde in un recente passato in riferimento al fibrinogeno, anche se le PFA, in particolare la PCR, sembrano possedere un valore predittivo maggiore per la CAD. Queste sostanze sono *markers* di una infiammazione anche di bassa-intensità: la PCR è un indice di infiammazione più sensibile e, pertanto, permette prognosi più sicure.

Sono perfettamente d'accordo con quanto scrive Lars Rettersol, nell'articolo citato, che mi ha suggerito il presente lavoro: **“Inoltre, è stato giustamente osservato che i fattori di rischio ben definiti rappresentano rischi differenti in persone differenti, perchè alcuni individui rimangono sani nonostante la presenza di ipercolesterolemia, ipertensione, e persino del fumo di**

sigaretta, mentre gli stessi fattori di rischio causano in altri individui una prematura cardiovasculopatia”.

L'autore sottolinea la “tentazione” che si presenta, a questo punto, di sospettare che l'infiammazione rappresenti la chiave risolutiva di questo apparente paradosso, e conclude: **“In alcuni (la maggior parte) dei pazienti, questi fattori di rischio possono provocare una infiammazione accentuata, il progresso dell'aterosclerosi e la predisposizione alla trombosi, mentre in altri pochi pazienti, solo alterazioni meno gravi nella risposta infiammatoria a seguito dell'intervento di fattori genetici e ambientali. Se questi sono i fatti, i “fattori di rischio” di CAD, più di 300 oggi conosciuti, possono essere ridotti ad un solo rischio: l'infiammazione”.**

Come ho scritto nel sito citato (“Costituzioni Semeiotico-Biofisiche”), tutti i possibili “fattori di rischio” con i loro diversi meccanismi patogenetici devono necessariamente agire su un particolare “terreno costituzionale”, a volte reso assai intricato dalla co-presenza di diverse costituzioni, per poter provocare una tra le malattie umane più comuni e gravi, perchè le alterazioni genetiche sia “parenchimali” che “microcircolatorie”, con precisa localizzazione in un determinato sistema biologico, rappresentano la base delle differenti costituzioni, *conditio sine qua non* perchè i “fattori di rischio” si dimostrino in grado di causare un evento morboso, a volte mediante il meccanismo flogistico.

Dal punto di vista semeiotico-biofisico, di seguito dimosterò che l'anomalia genetica alla base della produzione delle PFA, inclusa la PCR, in quantità maggiori di quanto avviene normalmente, cioè nel sano, fa parte delle differenti “costituzioni”, che predispongono al DM, dislipidemia, ipertensione arteriosa, connettiviti, tumori maligni e arteriosclerosi.

In poche parole, l'infiammazione, rivelata dall'aumento delle PFA e della PCR nella cardiopatia ischemica, sta ad indicare soltanto la presenza di una o più delle notevoli costituzioni semeiotico-biofisiche, che predispongono a diverse malattie umane, tra le più frequenti e gravi, rivelandosi essenzialmente una sua espressione clinica.

Sintesi delle Proteine della Fase Acuta: l'Ipotesi di Lavoro Semeiotico-Biofisica.

La sintesi delle PFA, compresa la PCR, ha sede nel fegato ed è promossa da numerose sostanze di derivazione da cellule danneggiate a causa di infezione, infiammazione, neoplasie, ecc. La produzione delle PFA aumenta rapidamente nel corso di una malattia infettiva per ridursi progressivamente. Notoriamente queste sostanze agiscono come opsonine e attivano sia la sintesi di varie citochine che l'attività delle cellule dell'infiammazione, partecipando alla risposta aspecifica antinfiammatoria.

La produzione epatica di PFA è necessariamente accompagnata da modificazioni microcircolatorie locali, come l'*attivazione microcircolatoria associata, tipo I* (V. il sito www.semeioticabiofisica.it). Inoltre, come ipotesi di lavoro, ho sospettata la presenza, nella sede della loro secrezione, di una “particolare” stimolazione di natura “infiammatoria” dei locali recettori epatici, analogamente a quanto accade in qualsiasi processo infiammatorio: per esempio, in caso di artrite reumatoide. In queste condizioni patologiche, infatti, la **Semeiotica Biofisica** permette di valutare “quantitativamente” la produzione di PFA.

Di conseguenza, ho applicata l'identica stimolazione – pressione ungueale – sui recettori cutanei dei dermatomeri epatici (= proiezione cutanea del fegato) di un soggetto sano, supino e psicofisicamente rilassato, senza familiarità per DM, ipertensione, arteriosclerosi, connettiviti, tumori, ed ho valutato il comportamento “basale”, a riposo, del riflesso epato-gastico aspecifico, tipo II, cioè provocato dalla pressione ungueale (Fig. 1).

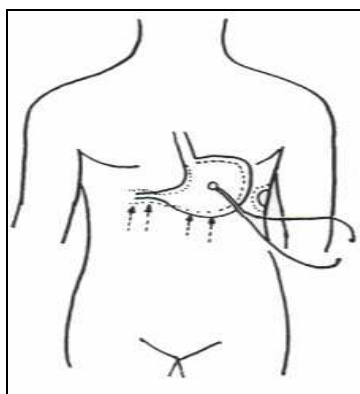


Fig. 1

Riflesso gastrico aspecifico: dilatazione del fondo e corpo dello stomaco e contrazione del giunto antro-pilorico, causato dalla pressione unguale sopra la proiezione cutanea del fegato.

Fisiologicamente, dopo un tl di 10 sec., appare il riflesso gastrico-aspecifico di 1-2 cm. di intensità, con durata > 3 sec. < 4 sec. e durata della scomparsa, o tempo di latenza differenziale, che precede il riflesso successivo, > 3 sec. < 4 sec., valore corrispondente alla dimensione frattalica (fD) calcolata in modo sofisticato (= dimensione frattalica 3,81), come ormai noto.

Nella Fig. 2, nell'interesse del lettore, sono ricordati i significati dei vari parametri del riflesso.



Fig. 2

Molto interessante appare il fatto che, durante valutazione “dinamica”, per esempio nella manovra di Restano (test dell’apnea, per 5 sec. soltanto, combinata col test del pugile) (V. Glossario), nel sano il tl scende a 9 sec.: valore non significativo (Tab. 1).

Al contrario, in tutti i processi infettivi, batterici o virali, nelle connettiviti, e nei tumori si osservano caratteristiche modificazioni dei valori parametrici, assai precoci: tl accorciato < 5 sec., durata del riflesso > 4 sec. e durata della scomparsa < 3 sec., in rapporto all’intensità della patologia sottostante, rivelandosi un’affidabile strumento anche nel monitoraggio terapeutico, come la SISRI, il diagramma dell’unità microvascolotessutale, il test della suzione simulata, la sintesi anticorpale, ecc. (V. il sito www.semeioticabiofisica.it).

Senza volere analizzare i meccanismi fisiopatologici alla base del riflesso, che non rientrano negli scopi del presente lavoro, desidero sottolineare che nella presente indagine semeiotico-biofisica sono rigorosamente rispettati i tre parametri di Henle-Kock:

1) la presenza costante di una condizione patologica, causa di aumentata sintesi delle PFA, è *sempre* accompagnata dai valori parametrici patologici del riflesso descritto fin dagli stadi iniziali. Infatti, in caso di infezione acuta, la sintesi delle PFA aumenta rapidamente: tl del riflesso epato-gastrico aspecifico è 3 sec. Intensità > 2 cm. (Tab. 1);

2) intensità del riflesso e gravità del processo morboso sono direttamente correlate;

3) interventi terapeutici che influenzano la sintesi delle PFA contemporaneamente modificano i valori parametrici del riflesso epato-gastrico aspecifico tipo II.

A questo punto ho congetturato che la sintesi delle PFA, valutata con la stimolazione ungueale dei recettori cutanei relativi al fegato, potesse essere in relazione alla costituzione dell'esaminando, nel senso che, accanto ad una risposta *fisiologica*, sopra descritta, potrebbe essere evidenziata, a partire dai primi decenni di vita, una risposta *anomala*, magari osservabile durante prove "dinamiche", di differente intensità, in individui al momento "sani", ma in realtà colpiti da una delle diverse costituzioni semeiotico-biofisiche, descritte nel sito.

D'altra parte, è noto che la risposta dei diabetici all'insulto dannoso di agenti infettivi è differente da quanto osservato nel sano, sebbene le alterazioni mostrano una gravità variabile da caso a caso, come, per esempio, l'intensità della costituzione "diabetica".

Una ormai lunga esperienza clinica mi permette di affermare che la presenza della costituzione semeiotico-biofisica "diabetica", "reumatica", "dislipidemica", "arteriosclerotica", "ipertensiva", "oncologica", sia isolata che in associazione, è sempre correlata con la presenza di un riflesso epato-gastrico aspecifico, tipo II, più o meno nettamente modificato: $tl \leq 9$ sec. (NN = 10 sec.) di base e < 5 sec. durante la manovra di Restano (Tab. 1).

Ne consegue che la risposta organismica agli agenti noti che stimolano la produzione epatica delle PFA, rivela una precisa influenza genetica, *sempre* correlata con una (o più) costituzione semeiotico-biofisica, *conditio sine qua non* dell'insorgenza della patologia, per esempio, la CAD, profilandosi la posizione dell'infiammazione nell'aterogenesi in una collocazione, certamente importante, ma correlata e *secondaria* alla particolare costituzione semeiotico-biofisica, a cui è *costantemente* legata in via dipendente (Tab. 1).

Detto altrimenti, l'eccessiva sintesi di PFA in condizioni patologiche è l'espressione di una (o più) particolare costituzione semeiotico-biofisica, di cui è un segno.

Da questo originale punto di vista, le geniali intuizioni di **Lars Rettersol**, sopra riferite, sono corroborate ed ulteriormente precisate dall'evidenza clinica. L'infiammazione, infatti, svolge un ruolo certamente determinante ed importante nell'insorgenza, per esempio della cardiovasculopatia, in molti casi, perchè essa è sempre in funzione della costituzione del paziente, che ne determina il grado ed il tipo.

**VALUTAZIONE SEMEIOTICA-BIOFISICA DELLE PROTEINE DELLA FASE
ACUTA. RIFLESSO EPATO-GASTRICO ASPECIFICO TIPO II.**

NEL SANO

**VALORI BASALI: TL 10 SEC.; INTENSITA' 1-2 CM.; DURATA > 3 < 4 SEC.; TL
DIFFERENZIALE >3 < 4 SEC. (fd 3,81)**

**DURANTE M. RESTANO: TL 9 SEC.; INTENSITA' > 2 < 3 CM.; DURATA > 3 < 4 SEC.;
TL DIFFERENZIALE >3 < 4 SEC. (fd < 3,81)**

IN CASO DI PROCESSO MORBOSO ACUTO: TL 3 SEC.; INTENSITA' > 2 CM.

**NEL SOGGETTO CON COSTITUZIONE DIABETICA, REUMATICA,
ARTERIOSCLEROTICA, IPERTENSIVA, NEOPLASTICA, ECC.**

VALORI BASALI: TL < 10 > 5 SEC.; INTENSITA' 2-2,5 CM.; DURATA ≥ 4 SEC.; TL DIFFERENZIALE ≤ 3 SEC. (fD ≤ 3)

DURANTE M. RESTANO: TL ≤ 5; INTENSITA' > 2 CM.; DURATA ≥ 4 SEC.; TL DIFFERENZIALE ≤ 3 SEC. (fD ≤ 3).

Bibliografia.

1. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-57.
2. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136-41.
3. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
4. Tsujimoto M, Inoue K, Nojima S. C-Reactive protein induced agglutination of lipid suspensions prepared in the presence and absence of phosphatidylcholine. *J Biochem (Tokyo)* 1980;87:1531-37.
5. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta* 1985;153:9-13.
6. Crook MA, Scott DA, Stapleton JA, Palmer RM, Wilson RF, Sutherland G. Circulating concentrations of C-reactive protein and total sialic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation. *Eur J Clin Invest* 2000;30:861-65.
7. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018-22.
8. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
9. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-35.
10. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction-a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002;160:433-40.
11. Lauer MS. Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: Which test is best? *Am Heart J* 1998;136:565-69.
12. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: Do we really understand it yet? *Eur Heart J* 2000;21:958-60.
13. Koenig W. Heart disease and the inflammatory response. *BMJ* 2000;321:187-88.
14. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999;45:1967-73.
15. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21:1000-8.
16. Erikssen J, Mundal R. The patient with coronary artery disease without infarction: Can a high-risk group be identified? *Ann N Y Acad Sci* 1982;382:438-49.
17. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of c-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
18. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190: 1733-40.

19. Lee WH, Lee Y, Kim JR, et al. Activation of monocytes, T-lymphocytes and plasma inflammatory markers in angina patients. *Exp Mol Med* 1999;31:159-64.
20. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-4103.
21. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: New clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-48.
22. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
23. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000;102:1755-60.
24. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-36.
25. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001;47:28-30.
26. Koenig W. C-Reactive protein and cardiovascular risk: Has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 2001;47:9-10.
27. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens* 1999;12:92S-95S.