

Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in asymptomatic white matter hyperintensities: a pilot study

N Sanvilli¹, A Cifù², N Tanzi², C Pistis², M Fabris², R Giacomello², F Curcio², G Gigli¹, F Janes¹

Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia di Udine¹; Istituto di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia di Udine²

Introduzione

Lesioni iperintense della sostanza bianca cerebrale (WMH, white matter hyperintensities) di presunta origine vascolare sono un frequente riscontro nelle RM di soggetti adulti, in particolare con l'aumentare dell'età; inizialmente ritenute un fatto quasi fisiologico dell'invecchiamento, una corposa evidenza si è poi accumulata circa l'aumentato rischio di patologia cerebro-vascolare, di deterioramento cognitivo e di disabilità ad esse associato.

La patogenesi di tali lesioni non è del tutto chiara, ma si ritiene che derivino da un danno del parenchima da ipoperfusione cronica, conseguenza di processi patologici a carico dei piccoli vasi, e rientrano infatti nello spettro della patologia dei piccoli vasi cerebrale. La disfunzione endoteliale sembra rivestire un ruolo determinante nello sviluppo di tali alterazioni, come suggeriscono diversi studi in cui biomarkers ematici di danno endoteliale sono risultati associati alla presenza di WMH; questi studi hanno però analizzato popolazioni molto eterogenee, la maggior parte di età anziana, con storia di eventi cerebro-vascolari e numerosi fattori di rischio vascolare classici.

Il nostro studio si propone di analizzare alcuni biomarkers di danno endoteliale in un setting diverso, rappresentato da adulti di media età, senza storia di ictus o TIA, con un profilo di rischio vascolare basso.

Metodi

Abbiamo condotto uno studio caso-controllo includendo pazienti di media età con WMH alla RM cerebrale classificate secondo la scala di Fazekas (Fig.1) e un gruppo di controllo di pari età e sesso, e dosando in ciascuno dei due gruppi diversi biomarkers di danno endoteliale (PAI-1, tPA, fattore di von Willebrand, omocisteina, PCR, VCAM-1, ICAM-1, IL-6, IL-10, ADMA, PAF-AH, Nitrati/Nitriti).

Risultati

In questa fase pilota sono stati arruolati 14 casi e 12 controlli (età media 52.6 ± 5.9 anni), con simili caratteristiche, comorbilità e fattori di rischio (Tab.1). Alla scala di Fazekas il punteggio medio nei pazienti è risultato di 2.9 ± 0.86 .

I livelli di Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), inibitore endogeno della sintesi di ossido nitrico, sono risultati più alti nei casi rispetto ai controlli (122.2 ± 33.7 ng/ml versus 93.4 ± 32.8 ng/ml; $p=0.04$; Fig.2).

Non sono emerse invece differenze significative negli altri biomarkers.

Conclusioni

Il nostro studio pilota dimostra che l'ADMA, un noto biomarker di danno endoteliale, associato ad un aumentato rischio di patologia cerebro- e cardiovascolare, è più elevato nei soggetti con WMH anche se asintomatici e con un basso profilo di rischio vascolare, suggerendo quindi la possibile presenza di danno endoteliale anche in questo tipo di pazienti.

Bibliografia

[1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701

[2] Poggesi A et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J of cerebral blood flow and metabolism* 2016;36:72-94.

[3] Khan U et al. Asymmetric Dimethylarginine in cerebral small vessel disease. *Stroke* 2007;38:411-413.

	CASI (n=14)	CONTROLLI (n=12)	p
Sesso femminile	12 (85.7%)	10 (83.3%)	1
Età (anni)	53.00 ± 5.45	52.25 ± 6.61	0,754
BMI	24.04 ± 3.89	24.23 ± 3.53	0,894
Fumo	2 (14.3%)	2 (16.7%)	0,233
Ipercolesterolemia	3 (21.4%)	2 (16.7%)	0,591
Ipertensione	2 (14.3%)	1 (8.3%)	0,458
Emicrania	3 (21.4%)	3 (25%)	0,395
Menopausa	7 (58,3%, n=12)	7 (70%, n=10)	0,840
Fazekas score moderato (2-3)	10 (71.4%)	n.a	
Fazekas score severo (4-6)	4 (28.6%)	n.a	
Intervallo RM-arruolamento (mesi)	12.79 ± 11.76	9.52 ± 7.69	ns

Tab.1 – Caratteristiche cliniche di casi e controlli

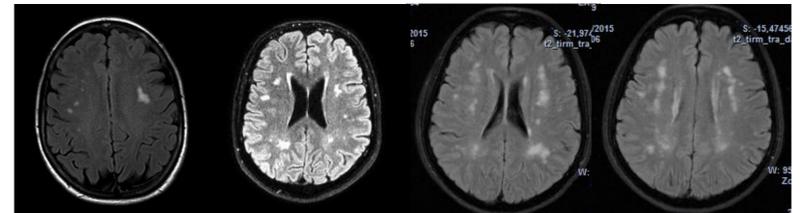


Fig.1 - RM encefalo, sequenze FLAIR di 3 pazienti; score di Fazekas rispettivamente di 2, 3 e 5.

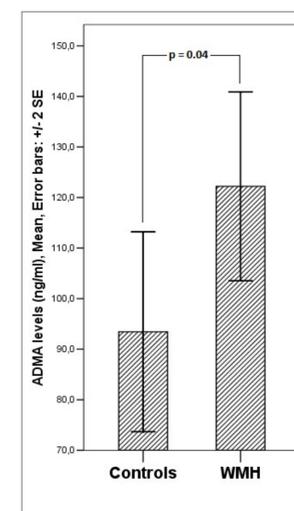


Fig. 2 - Dosaggio dei livelli di ADMA effettuato mediante metodica ELISA: nei casi sono risultati significativamente più elevati rispetto ai controlli