Influenza dell'esposizione prolungata all'ipossia sulla permeabilità vasale: possibile ruolo patogenetico nell'edema da alta quota

Daniela Negrini*

La permanenza in alta quota di soggetti comunemente acclimatati a livello del mare, comporta modificazioni della funzionalità di alcuni meccanismi fisiologici dell'organismo, causate essenzialmente dalla diminuzione della pressione parziale d'ossigeno nell'aria. Infatti la pressione totale esercitata dai gas che compongono l'atmosfera (azoto, 79%; ossigeno, 21%; tracce di anidride carbonica) e che ammonta, a livello del mare, a circa 760 mmHg, si riduce progressivamente con l'aumento della quota, con conseguente riduzione della pressione parziale di tutti i gas che compongono l'atmosfera stessa.

La diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno ha importanti ripercussioni sulla funzionalità del sistema respiratorio (modificazione della pressione parziale dell'ossigeno e dell'anidride carbonica a livello alveolare, anche in seguito ad iperventilazione), del sistema cardiocircolatorio (aumento della gittata cardiaca), del sistema emopoietico (aumento della concentrazione dei globuli rossi) ed infine del sistema endocrino che controlla molteplici funzioni dell'organismo. Un meccanismo particolarmente significativo dal punto di vista fisiologico e, ciononostante, poco considerato rispetto ad altri, consiste nella regolazione della costanza del volume totale di acqua presente nell'organismo, nonché della sua distribuzione nei vari compartimenti.

L'importanza di tale aspetto può essere apprezzata se si considera che gli organismi viventi sono composti in gran parte di acqua, la cui percentuale varia, tra le diverse specie, in funzione sia del loro grado di complessità ed evoluzione biologica, che dell'habitat naturale. Il contenuto percentuale di acqua in un organismo vivente può essere sorprendentemente elevato, come in alcuni invertebrati acquatici, quali la medusa, la cui percentuale d'acqua (96%) corrisponde al contenuto medio in acqua dell'acqua di mare stessa! Nell'uomo il contenuto medio di acqua varia intorno al 60-65% del peso corporeo, il rimanente 40% circa essendo rappresentato da tessuto osseo (11%), tessuto adiposo (18%), strutture cellulari (9%) e tessuto connettivo costituente lo stroma di sostegno della componente cellulare (fig. 1).

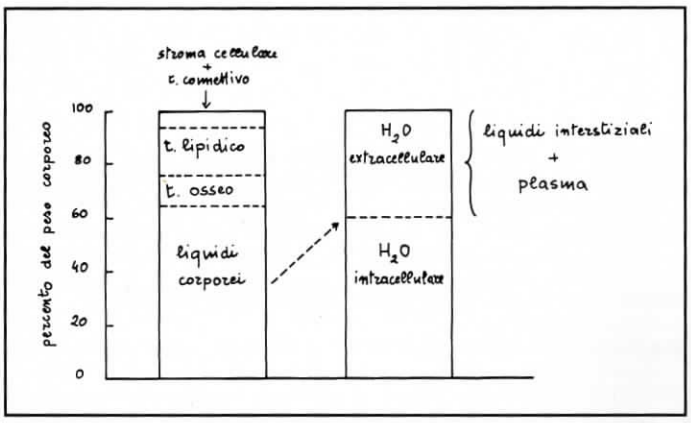

Fig. 1 - Rappresentazione schematica della distribuzione dei principali tessuti organici, espressi come percentuale del peso corporeo totale, nell'uomo. I liquidi corporei rappresentano l'elemento più abbondante dell'organismo (circa il 65%) e compongono sia l'ambiente intracellulare (60% circa della frazione totale dei liquidi corporei), che quello extracellulare. A quest'ultimo appartengono il plasma, cioè la componente liquida del sangue, ed il liquido contenuto nello spazio interstiziale che circonda le cellule tissutali.

I liquidi corporei, cioè in ultima analisi l'acqua, sono presenti sia all'interno delle cellule (frazione intracellulare, 36% del peso corporeo) che al loro esterno (frazione extracellulare, 24%). Quest'ultima frazione comprende l'ambiente nel quale le cellule stesse sono immerse e che prende il nome di liquido interstiziale, ed il plasma (circa il 5% del peso corporeo), che rappresenta la componente liquida del sangue, cioè la matrice acquosa in cui sono immersi i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

Nei liquidi corporei sono disciolte varie sostanze a diverso significato funzionale, tra cui ioni quali sodio, potassio, cloro, calcio, magnesio, ecc. Dal punto di vista biologico è estremamente importante che la concentrazione delle sostanze disciolte nei liquidi intra ed extracellulari sia mantenuta entro limiti ben definiti. Da esse infatti, e in particolare dalla concentrazione degli ioni sodio-cloro e potassio, dipende la pressione osmotica dei fluidi organici, indispensabile alla vita cellulare.

La ripartizione del volume dei liquidi corporei, sia all'interno delle cellule che nel compartimento extracellulare, rappresenta un fattore di primaria importanza. Infatti una modificazione della distribuzione di liquidi tra distretto circolatorio e tessuto interstiziale può dar luogo a eventi patologici anche molto gravi, quali stati acuti di disidratazione, oppure insorgenza di edemi. Quest'ultima alterazione, esperienza comune tra coloro che si espongono a condizioni di ipossia acuta e protratta, consiste in un accumulo generalizzato di liquido nei tessuti interstiziali e nelle cellule e può avere esito letale, se localizzato a livello cerebrale e/o polmonare. Il meccanismo fisiologico che presiede al mantenimento dell'esatta distribuzione di liquidi tra il distretto circolatorio ed il tessuto interstiziale, è rappresentato dalle grosse molecole proteiche contenute nel plasma. Queste, a causa del loro elevato peso molecolare, non possono permeare la parete dei capillari e generano quindi una pressione, detta pressione colloidosmotica delle proteine plasmatiche, che tende a richiamare liquido all'interno del capillare ematico. Ogni alterazione della concentrazione delle proteine plasmatiche si riflette di conseguenza in un'alterazione della dinamica degli scambi di liquido tra capillari e interstizio e quindi in una variazione della distribuzione dei liquidi extracellulari.

EQUILIBRIO IDRICO-SALINO

Il bilancio idrico-salino si realizza mediante il raggiungimento di un esatto equilibrio tra l'acqua ed i sali ingeriti e quelli escreti dall'organismo. L'assunzione di acqua e sali avviene tramite ingestione di liquidi e di cibi. Alla loro eliminazione concorrono in maggior parte la perdita con le urine (circa 1500 ml/giorno) e le feci (circa 200 ml/giorno), e l'evaporazione passiva, a livello polmonare e cutaneo di acqua povera di elettroliti; questo fenomeno, detto «perspiratio insensibilis», dipende dal gradiente di temperatura tra corpo e ambiente e dal grado di saturazione dell'aria circostante.

Il volume di acqua dispersa con l'espirazione aumenta consi-

* *Istituto di Fisiologia Umana Università degli Studi di Milano.*

derevolmente durante le fasi di iperventilazione, che si riscontrano comunemente sia nell'esercizio fisico che in condizioni di ipossia.

Inoltre i liquidi corporei possono essere dispersi mediante la produzione di sudore, la cui concentrazione di sali è un terzo di quella del plasma.

Il sudore, che viene secreto attivamente a livello delle ghiandole sudoripare cutanee, assume inoltre un particolare significato fisiologico, quale dispositivo preferenziale di dispersione del calore liberato nel corso dei processi biochimici che producono l'energia chimica necessaria alla vita cellulare. Infatti la temperatura corporea viene mantenuta entro i valori fisiologici, in condizioni climatiche favorevoli e a riposo, mediante l'evaporazione di almeno 900 ml di sudore al giorno.

L'innalzamento della temperatura interna, dovuta ad esempio alla produzione di una maggior quantità di energia a beneficio dell'attività muscolare durante uno sforzo intenso, viene controllata mediante una maggior produzione ed evaporazione cutanea di sudore. Questo meccanismo può tuttavia comportare la perdita di eccessive quantità di liquidi e sali, con conseguenti compromissioni del bilancio idrico-salino. Infatti 1 litro di sudore contiene circa 1 grammo di cloruro di sodio, il cui contenuto totale nei liquidi interstiziali (circa 15 litri) ammonta a circa 50 gr. Un'esercizio fisico intenso che provochi l'evaporazione di 5-6 litri di sudore, comporta una riduzione del 30% del volume idrico totale e del 10% della quantità di cloruro di sodio; la conseguenza sarebbe un'innalzamento di circa il 35% della pressione osmotica tissutale.

Molto spesso la permanenza in alta quota comporta periodi di lavoro muscolare intenso caratterizzati sia da elevata sudorazione che da iperventilazione; si capisce quindi come possa diventare critico, in tali condizioni, il problema del mantenimento del volume dei liquidi corporei e della loro pressione osmotica.

L'organismo dispone di complessi meccanismi in grado di garantire l'omeostasi idrico-salina; infatti ogni variazione della concentrazione di sali viene rilevata, a livello encefalico da cellule specializzate dette osmocettori. Queste, a loro volta inviano le informazioni a organi specifici preposti all'immissione in circolo di ormoni, che trasferiscono i messaggi fino all'organo deputato alla risposta fisiologica.

Gli ormoni interessati al controllo del bilancio idrico-salino sono:

a) l'ormone antidiuretico (ADH), la cui produzione determina un aumento del riassorbimento renale di acqua;
b) i corticosteroidi, prodotti dalla ghiandola surrenale in seguito alla liberazione, a livello encefalico di un'altro ormone detto corticotropo (ACTH); essi, oltre a svolgere una funzione di controllo sul metabolismo glucidico (cortisolo, corticosterone) determinano ritenzione di liquidi a livello renale; tra i corticosteroidi particolarmente importante è l'aldosterone che induce riassorbimento di sodio ed escrezione di potassio;
c) la renina, prodotta a livello renale in un complesso sistema cellulare, detto apparato iuxtaglomerulare, determina l'attivazione dell'ormone angiotensina, che a sua volta, mediante l'intervento di un'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) consente la liberazione di aldosterone.

La produzione di ormoni può essere modificata dall'esposizione a condizioni ambientali particolari, quali ad esempio quella rappresentata dall'ipossia da alta quota. Infatti la diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno provoca, entro poche ore dall'inizio dell'esposizione, un aumento sia della concentrazione plasmatica di ADH che di cortisolo (3,6), determinando così una maggior ritenzione di liquidi a livello renale.

Una particolare attenzione merita il comportamento in quota del meccanismo ormonale renina-angiotensina. Infatti, alcuni autori hanno dimostrato, durante i primi 4-5 giorni di permanenza in quota di soggetti sottoposti ad esercizio fisico (2,4), un aumento della concentrazione plasmatica di renina cui però, a differenza di ciò che succede a livello del mare, non corrisponde un parallelo innalzamento della concentrazione plasmatica di aldosterone.

Tale fenomeno viene attribuito all'inibizione dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), e viene invocato come un meccanismo difensivo nei confronti di un eccessivo recupero di liquidi, che potrebbe dar luogo a fenomeni di tipo edemigeno.

La modalità d'interazione di tutti questi fattori nella regolazione del bilancio idrico-salino è alla base del meccanismo di insorgenza di fenomeni patologici quali ad esempio l'edema da alta quota.

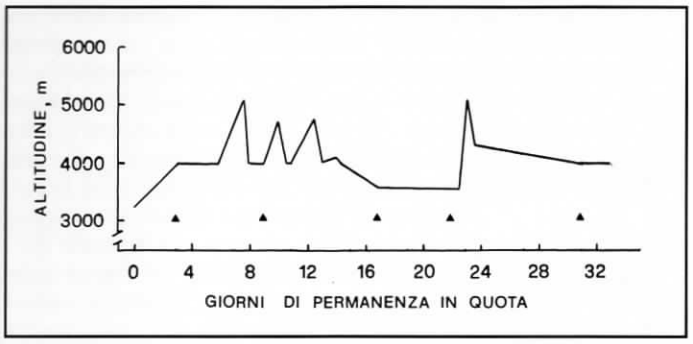

Fig. 2 - Profilo altimetrico medio del percorso seguito dalla spedizione durante i 30 giorni di permanenza in quota. Il tragitto individuale per ognuno dei soggetti su cui venivano effettuati i prelievi, poteva variare in relazione alla loro attività di campionamento di parametri geologici.
I prelievi di sangue sono stati effettuati, a riposo e a digiuno, nei giorni ed alla quota indicata dalle freccie.

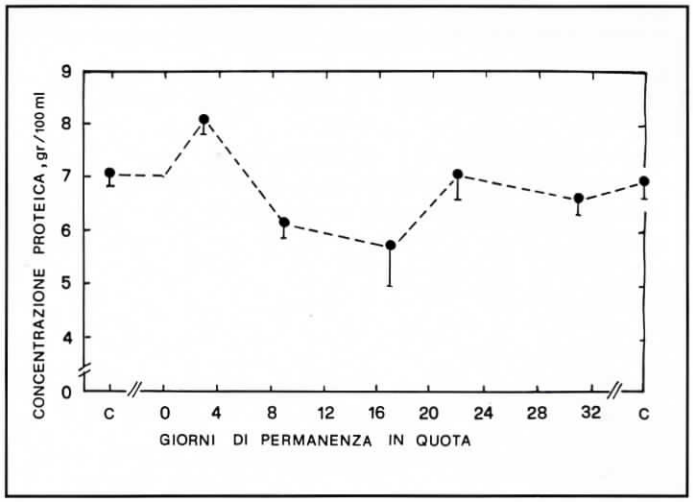

Fig. 3 - Andamento della concentrazione delle proteine plasmatiche misurata al 3°, 9°, 17°, 22° e 30° giorno di esposizione all'ipossia. Sono riportati per paragone anche i valori di protidemia degli stessi soggetti ottenuti in condizioni di controllo (C) a livello del mare, nei giorni precedenti e in quelli successivi alla spedizione.
I dati si riferiscono al valore medio ± 1 deviazione standard.

VALUTAZIONE DELL'ANDAMENTO DELLA DISTRIBUZIONE DEI LIQUIDI EXTRACELLULARI NEL CORSO DI ESPOSIZIONE PROLUNGATA ALL'ALTA QUOTA

Al fine di poter chiarire almeno parzialmente la problematica della distribuzione dei liquidi extracellulari in condizioni ipossiche, abbiamo condotto una serie di esperimenti in quota, al seguito di una spedizione geologica organizzata dal Dipartimento di Scienza della Terra nella zona dello Zanskar Ladakh, all'estremo Nord Orientale della Penisola Indiana.

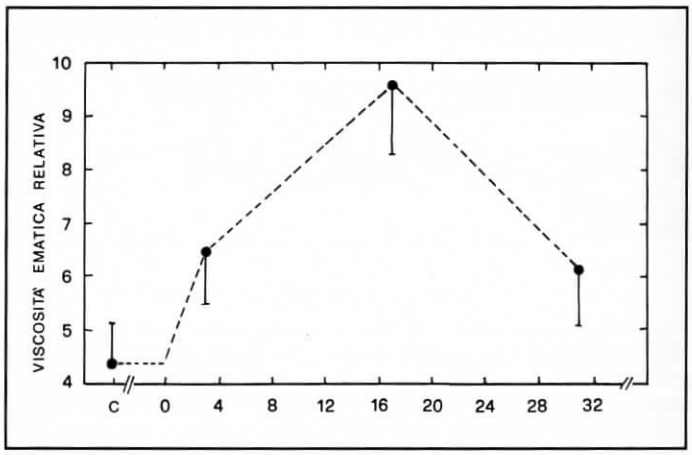

Fig. 4 - Andamento della viscosità relativa ematica durante la permanenza in alta quota. I dati riportati si riferiscono ai valori medi ± 1 deviazione standard.

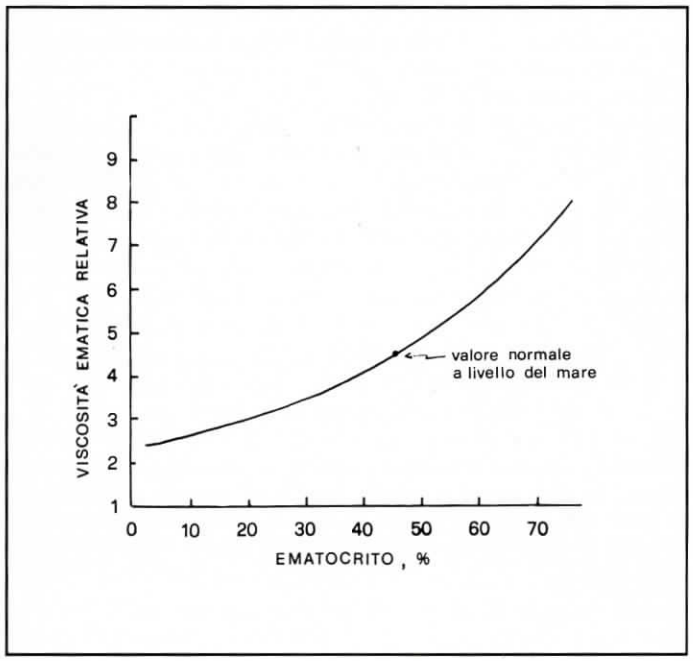

Fig. 5 - Andamento della viscosità relativa ematica in funzione del valore ematocrito (7).

Nel corso della spedizione, effettuata ad una quota compresa tra i 3900 ed i 5000 metri s.l.m. come indicato dal profilo altimetrico della fig. 2, si alternavano fasi di trasferimento a piedi, a brevi periodi di permanenza in uno stesso luogo per consentire i rilevamenti geologici.

Lo scopo preciso della ricerca era quello di valutare l'eventuale ridistribuzione di liquidi tra il distretto vascolare e i tessuti interstiziali, durante un soggiorno in quota protratto fino a 30 giorni. A tal fine sono stati scelti come parametri di studio l'andamento della concentrazione delle proteine plasmatiche, del flusso urinario, indice dell'attività renale, e della viscosità del sangue. Quest'ultima può variare in alta quota, sia a causa della stimolazione ipossica sul tessuto eritropoietico contenuto nel midollo osseo e deputato alla produzione dei globuli rossi, sia a causa delle variazioni del volume plasmatico.

Gli esperimenti sono stati condotti su 14 soggetti sani, di età compresa tra i 18 e i 45 anni, normalmente residenti a livello del mare. I prelievi venivano effettuati ogni 5-6 giorni, in condizioni di riposo e a digiuno; ogni campione di sangue veniva reso incoaugulabile mediante aggiunta di EDTA (acido etildiaminotetracetico), per consentire la sedimentazione dei globuli rossi e la separazione del plasma. La determinazione della concentrazione delle proteine plasmatiche veniva effettuata con metodo colorimetrico dopo trattamento con biureto stabilizzato.

La viscosità relativa del sangue era ottenuta come rapporto tra la viscosità assoluta del sangue e quella dell'acqua, entrambe misurate mediante un viscosimetro verticale di Oswald. La scelta della viscosità relativa piuttosto che di quella assoluta, evita errori di misura legati ad una modificazione della viscosità assoluta dei fluidi in relazione alla temperatura ambientale cui le misure stesse venivano effettuate.

La raccolta delle urine per la misurazione del flusso urinario veniva effettuata nelle 24 h precedenti il prelievo di sangue.

I risultati relativi all'andamento del valore medio della concentrazione delle proteine plasmatiche durante la permanenza in quota sono riportate nella fig. 3. Si nota come l'esposizione all'ipossia induca, nei primi 3 giorni di permanenza in quota, un incremento significativo della concentrazione delle proteine plasmatiche. Questo fenomeno può essere analizzato alla luce del contemporaneo comportamento della viscosità ematica relativa (fig. 4). Infatti quest'ultima subisce, nei primi 3 giorni, un aumento del 44.2%, attribuibile essenzialmente a disidratazione, in quanto, il processo di stimolazione del tessuto eritropoietico che produce globuli rossi, si realizza in tempi ben più lunghi. In base alla relazione esistente (fig. 5) tra viscosità relativa e valore ematocrito, definito come volume percentuale occupato dai globuli rossi in un dato volume di sangue, l'ematocrito stesso dovrebbe aumentare di circa il 26%. Questo fenomeno comporterebbe, ammettendo che il volume totale occupato dai globuli rossi nel distretto circolatorio sia rimasto essenzialmente costante nei primi 3 giorni, una riduzione del volume plasmatico di circa 1 litro.

Il flusso urinario nel corso dei primi 3 giorni si è mantenuto essenzialmente simile al controllo.

Poiché le pareti dei capillari ematici sono normalmente impermeabili alle proteine plasmatiche, l'emoconcentrazione determinerebbe un aumento della loro concentrazione ad un valore di poco superiore ai 10 gr/100 ml. Il minor aumento della concentrazione proteica plasmatica osservato nei nostri soggetti rispetto a quello che ci si aspetterebbe sulla base della variazione di viscosità, può essere interpretato solamente in termini di un calo della quantità totale delle proteine plasmatiche nel sangue.

Tale fenomeno non può essere dovuto ad una ridotta sintesi proteica, in quanto detta evenienza, documentata nel corso di esperimenti effettuati ad una quota di circa 4300 metri s.l.m., cioè in condizioni molto simili alle nostre (5), determinerebbe un aumento del catabolismo proteico, che si manifesta con una liberazione delle proteine dai loro depositi muscolari e quindi

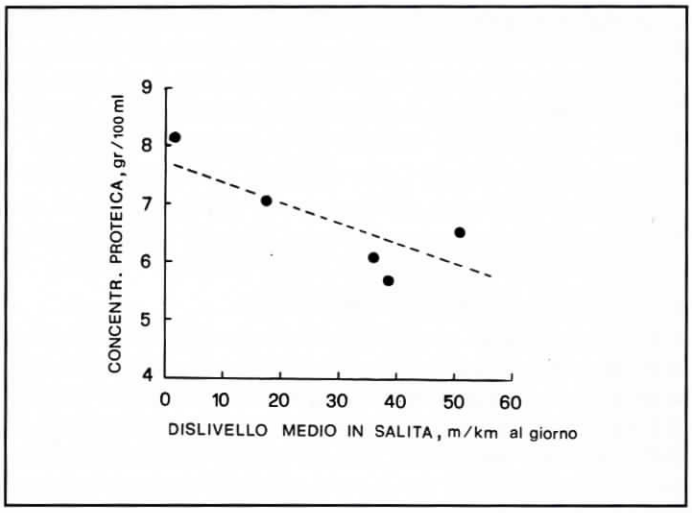

Fig. 6 - Variazione della concentrazione proteica plasmatica tra campionamenti successivi, in funzione del dislivello medio in salita giornaliero coperto dai soggetti nei giorni precedenti i campionamenti.

con un conseguente aumento della concentrazione proteica nel plasma. Quindi un'abbassamento della quantità di proteine potrebbe derivare solo da una fuoriuscita delle proteine stesse dal distretto vascolare.

Il verificarsi di questo processo è plausibile se si tiene conto dell'azione esercitata dall'ipossia sulla permeabilità della parete dei vasi capillari a livello tissutale. È infatti noto che la diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno è tra i fattori che possono causare un'aumento della permeabilità delle membrane cellulari (1).

Nella seconda fase di permanenza in quota, compresa tra il 3° ed il 16° giorno, la viscosità relativa continua ad aumentare, presumibilmente in conseguenza alla stimolazione eritropoietica. Contemporaneamente si assiste ad una progressiva e significativa diminuzione della concentrazione delle proteine plasmatiche, pari al 29,4% del valore misurato al 4° giorno. Tale fenomeno potrebbe riflettere un relativo aumento del volume plasmatico favorito dall'azione associata del cortisolo, dell'ormone antidiuretico e dell'aldosterone. La concentrazione di quest'ultimo aumenterebbe a partire dal 5°-6° giorno successivo all'esposizione in quota in quanto cesserebbe il fenomeno di inibizione dell'enzima convertitore dell'angiotensina (2).

D'altra parte nella fase di maggior calo proteico, compresa tra il 3° e l'8° giorno, si assiste ad un aumento del flusso urinario, indice di una perdita di liquidi a livello renale, piuttosto che di un assorbimento. Le nostre osservazioni suggeriscono che:

a) nelle nostre condizioni sperimentali l'inibizione dell'ACE non si interrompe dopo 4-5 giorni dall'inizio dell'esposizione, ma si protrae per un lasso di tempo superiore;
b) il calo della concentrazione delle proteine plasmatiche è attribuibile ad una fuoriuscita netta di proteine dai capillari ematici, ipotesi che ben si accorda, come discusso precedentemente, alla minor variazione della concentrazione delle proteine plasmatiche, rispetto a quella dei globuli rossi, rilevata nei primi 3 giorni di esposizione.

Quest'ultima considerazione suggerisce che le cellule costituenti la parete dei vasi capillari ove avvengono gli scambi di liquido tra il sangue e l'interstizio, siano particolarmente suscettibili alla diminuzione della pressione parziale di ossigeno e rispondano ad essa con un aumento della loro permeabilità. Le proteine sarebbero così in grado di abbandonare il distretto vascolare raggiungendo gli interstizi.

La fase successiva, a partire dall'8° giorno fino alla fine della spedizione, è caratterizzata da una progressiva riduzione della viscosità relativa. Poiché la vita media dei globuli rossi è di circa 120 giorni, il calo di viscosità non è addebitabile alla diminuzione del valore ematocrito, ma piuttosto ad un aumento del volume plasmatico conseguente a ritenzione idrica.

L'azione di stimolazione del riassorbimento renale di liquidi esplicata dagli ormoni ADH, cortisolo e aldosterone in questa fase, è testimoniata dalla diminuzione del flusso urinario che si riporta verso i valori di controllo. Tuttavia un aumento del volume plasmatico indurrebbe, a parità di quantità di proteine plasmatiche, un calo progressivo della loro concentrazione. Viceversa si assiste al fenomeno opposto, con un ristabilimento dei valori di concentrazione plasmatica misurati a livello del mare. Si deve quindi ipotizzare un ritorno verso la normalità della permeabilità vasale nei confronti delle proteine.

Un ulteriore elemento normalmente considerato come fattore patogenetico dell'edema cerebrale e polmonare, è l'entità del dislivello coperto giornalmente in salita (1). In effetti, proprio nel periodo di iniziale esposizione all'ipossia, cioè quello di massimo rischio di edema, si raccomanda di contenere sia il dislivello giornaliero, che la velocità di salita. Per valutare l'effetto del dislivello giornaliero e dell'impegno fisico ad esso associato sulla variazione della concentrazione proteica plasmatica, abbiamo correlato le variazioni di quest'ultima tra rilevamenti successivi, al dislivello medio giornaliero in salita coperto tra i due rilevamenti stessi. I dati presentati nella fig. 6, sembrano confermare che un'interazione tra dislivello in salita ed esercizio fisico effettivamente alteri la permeabilità vascolare nei confronti delle proteine, creando quindi i presupposti per il verificarsi di una situazione di tipo edemigeno.

L'autore desidera ringraziare il Prof. Maurizio Gaetani per aver consentito la realizzazione degli esperimenti in alta quota, ed i partecipanti alla Spedizione che si sono gentilmente offerti come soggetti.

Bibliografia

1. HOUSTON C. S., (1980). Going high. The story of man and altitude. *The American Alpin Club,* New York.
2. MILLEDGE J. S., D. M. CATLEY, E. S. WILLIAMS, W. R. WITHEY and E. D. MINTY, (1983).Effect of prolonged exercise at altitude on the renine-aldosterone system. *J. Appl. Physiol.*, v. 55, pp. 413-418, Washington.
3. MONCLOA F., A. CARCELEN and L. BETATA, (1970). Physical exercise, acid base balance and adrenal function in newcomers to high altitude. *J. Appl. Physiol.*, v. 28, pp. 151-155, Washington.
4. SHIGEOKA J. W., G. L. COLICE and G. RAMIREZ, (1985). Effect of normoxemic and hypoxemic exercise on renine and aldosterone. *J. Appl. Physiol.*, v. 59, pp. 142-148, Washington.
5. SURKS M. I., K. S. K. CHINN and L. O. MATOUSCHI, (1966). Alteration in body composition in man after acute exposure to high altitude. *J. Appl. Physiol.*, v. 21, pp. 1741-1746, Washington.
6. SUTTON J. R., G. W. VIOL, G. W. GRAY, M. McFADDEN and P. M. KEANE, (1977). Renine, aldosterone, electrolite and cortisol responses to hypoxic decompression. *J. Appl. Physiol.*, v. 43, n. 3, pp. 421-424.
7. WHITTAKER S.R.F. and F.R. WINTON, (1983). The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog and its variation with corpuscolar concentration. *J. Physiol.*, v. 78, pp. 339-369, London.