

Il coinvolgimento cardiaco nell'artrite reumatoide

Cardiac involvement in rheumatoid arthritis

M. Turiel¹, S. Sitia¹, L. Tomasoni¹, S. Cicala¹, F. Atzeni², L. Gianturco¹, M. Longhi³,
V. De Gennaro Colonna⁴, P. Sarzi-Puttini²

¹Servizio di Cardiologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Dipartimento di Tecnologie per la Salute Università di Milano, Milano;

²U.O. di Reumatologia, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano;

³U.O. di Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;

⁴Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease of unknown etiology characterized by a chronic inflammatory process mainly leading to destruction of synovial membrane of small and major diarthrodial joints. The prevalence of RA within the general adult population is about 1% and female subjects in fertile age result mostly involved. It's an invalidating disease, associated with changes in life quality and a reduced life expectancy. Moreover, we can observe an increased mortality rate in this population early after the onset of the disease. The mortality excess can be partially due to infective, gastrointestinal, renal or pulmonary complications and malignancy (mainly lung cancer and non-Hodgkin lymphoma).

Among extra-articular complications, cardiovascular (CV) involvement represents one of the leading causes of morbidity and mortality. Every cardiac structure can be affected by different pathogenic pathways: heart valves, conduction system, myocardium, endocardium, pericardium and coronary arteries. Consequently, different clinical manifestations can be detected, including: pericarditis, myocarditis, myocardial fibrosis, arrhythmias, alterations of conduction system, coronaropathies and ischemic cardiopathy, valvular disease, pulmonary hypertension and heart failure. Considering that early cardiac involvement negatively affects the prognosis, it is mandatory to identify high CV risk RA patients to better define long-term management of this population.

Reumatismo, 2009; 61(4):244-253

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia sistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata da un processo infiammatorio cronico ad evoluzione distruttiva che interessa principalmente la membrana sinoviale delle piccole e grandi articolazioni diartrodiali. La prevalenza della malattia nella popolazione generale adulta è di circa l'1% e risulta maggiormente colpito il sesso femminile in età fertile (1). È una malattia altamente invalidante con un significativo impatto sulla qualità di vita

associata ad una ridotta aspettativa di vita (2). Infatti, l'AR è caratterizzata da un aumentato tasso di morbilità e mortalità che si rende manifesto già entro pochi anni dall'esordio e che correla con la durata della malattia. Tale eccesso di mortalità può essere parzialmente attribuito a complicanze infettive, gastrointestinali, renali e polmonari; inoltre si registra un'elevata incidenza di decessi dovuta a cancro del polmone e linfoma non-Hodgkin (3). Tuttavia, tra le manifestazioni extra articolari, il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare (CV) riveste particolare importanza sia per quanto riguarda la morbilità che la mortalità. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che la patologia CV, ed in particolare la malattia coronarica, rappresenta una delle principali cause di morte nell'AR (4-6). Tutte le strutture cardiache possono essere coinvolte (apparati valvolari, sistema di conduzione, miocardio, endocardio, pericardio e le arterie coronarie) con molteplici meccanismi patogenetici

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Maurizio Turiel, FESC
IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi
Università di Milano,
Servizio di Cardiologia
Dipartimento di Tecnologie per la Salute
Via R. Galeazzi, 4 - 20161 Milano
E-mail: maurizio.turiel@unimi.it

chiamati in causa nello sviluppo del danno CV. Pertanto, le manifestazioni cliniche secondarie al coinvolgimento cardiaco sono variabili e comprendono: pericardite, miocardite e fibrosi miocardica, alterazioni del ritmo e del sistema di conduzione dell'impulso, coronaropatia e cardiopatia ischemica, valvulopatia, ipertensione polmonare, scompenso cardiaco.

In considerazione del precoce coinvolgimento cardiaco e della sua associazione con una prognosi sfavorevole sia a breve che a lungo termine, l'identificazione dei pazienti ad elevato rischio CV diventa essenziale ai fini prognostici e terapeutici.

Malattie del pericardio

Il pericardio è la struttura cardiaca più frequentemente coinvolta in corso di AR: a seconda della metodica di valutazione utilizzata (ecocardiografia o studi autoptici post-mortem) la prevalenza di pericardite si attesta tra il 30% e il 50% (7).

Tuttavia, in meno del 10% dei casi la pericardite si manifesta clinicamente, soprattutto nei pazienti con AR di grado severo (7-10) e nei maschi con AR nodulare ed erosiva (10). Quando clinicamente manifesta, si associa a prognosi sfavorevole, in particolare nel primo anno di follow-up (11). Inoltre, i casi di pericardite costrittiva o le forme essudative a rapida progressione sono associate ad elevata morbilità e mortalità (12).

Generalmente la pericardite si sviluppa dopo l'inizio della malattia; anche se in taluni casi, può precedere la diagnosi di AR e quindi orientare nella diagnosi di malattia attraverso l'esame obiettivo del paziente e lo screening degli anticorpi anti-nu-

cleo, del fattore reumatoide e del peptide anti-citrullina (anti-CCP) (13) (Tab. I).

Dal punto di vista biochimico il liquido pericardico presenta alterazioni simili a quelle riscontrate nei versamenti pleurici reumatoidi, cioè una conta leucocitaria variabile, alti livelli proteici, diminuzione di complemento e glucosio, riscontro di fattori reumatoidi e immunocomplessi.

Taluni studi di tipo retrospettivo hanno evidenziato un'evoluzione delle forme essudative verso quelle costrittive nel 10-24% dei pazienti (14-16).

Nella maggior parte dei casi il decorso della pericardite è subclinico, risultando sintomatico solo nel 2% dei casi; raramente evolve verso il tamponamento cardiaco, descritto nei pazienti con artrite cronica giovanile (17) ed in casi isolati di AR (11, 18). Le frequenti indagini ecografiche eseguite attualmente permettono di individuare incidentalmente versamenti pericardici moderati o anche abbondanti, che diversamente passerebbero inosservati, ponendo problemi di approccio diagnostico ed eventualmente terapeutico. In tali casi è di particolare importanza l'esclusione della TBC, di neoplasie e dell'ipotiroidismo (19).

Coinvolgimento valvolare

Circa il 39% circa dei pazienti affetti da AR presenta una qualsiasi forma di coinvolgimento valvolare (20). L'interessamento è in genere monovalvolare e si manifesta con alterazioni morfologiche, per lo più sottoforma di nodularità e fibrosi dei lembi, dell'anello valvolare e dell'apparato sottovalvolare, spesso associate ad alterazioni funzionali, nella maggior parte dei casi come insuffi-

Tabella I - Parametri clinici, laboratoristici e strumentali utili per la diagnosi di artrite reumatoide.

Parametri clinici	Esami di laboratorio	Esami strumentali
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi • N° articolazioni tumefatte (28) • N° articolazioni dolenti (28) 	<ul style="list-style-type: none"> • Indici infiammatori: VES e PCR • Esami ematochimici di routine • Emocromo completo 	<ul style="list-style-type: none"> • RX torace • RX mani e piedi • Ecografia delle sedi articolari interessate
<ul style="list-style-type: none"> • Durata della rigidità mattutina • Physician's global assessment of disease activity (VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esame urine completo • Elettroforesi siero-proteica 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventuali ulteriori • RMN delle sedi articolari interessate (facoltativo)
<ul style="list-style-type: none"> • Patient's global assessment of disease activity (VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasi, gammaGT, ALP 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventuali ulteriori accertamenti strumentali e laboratoristici secondo parere dello specialista reumatologo
<ul style="list-style-type: none"> • Patient's assessment of pain (VAS) • Calcolo del DAS 28 e 44 (facoltativo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-anticorpi: FR, Anti-peptidi ciclici citrullinati (CCP), anticorpi anti-nucleo • Ferritina, Sideremia • HBsAg - HCV Ab (facoltativi) 	

cienza valvolare (21, 22) ed in misura minore come stenosi (22-24). Gli apparati valvolari più frequentemente coinvolti sono quello aortico e mitralico. Dal punto di vista clinico tali lesioni risultano sintomatiche in meno del 10% dei casi.

Le caratteristiche morfologiche permettono in alcuni casi la diagnosi differenziale con le valvulopatie degenerative, che spesso coinvolgono più apparati valvolari e si associano alla presenza di calcificazioni dei lembi e delle strutture sottovalvolari. In alcuni studi ecocardiografici è riportata la presenza di alterazioni valvolari aspecifiche con una prevalenza variabile dal 9% all'80% dei casi (25-28).

L'elevata frequenza di prolasso mitralico resta ancora di difficile interpretazione, ma potrebbe essere legata alla durata del processo infiammatorio. Corrao et al. (22) hanno in effetti riscontrato una prevalenza di prolasso mitralico nei pazienti con più lunga durata di malattia in associazione ad alterazioni della valvola aortica, mentre in un recente studio condotto mediante ecocardiografia transesofagea su 34 soggetti con AR, non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra alterazioni valvolari e le variabili cliniche quali durata, attività, severità di malattia, sierologia e terapia (29).

L'evoluzione delle alterazioni valvolari non è ancora definitivamente chiarita. Raramente la malattia valvolare in corso di AR è sintomatica. Nomeir et al. (14) hanno confermato mediante l'ecocardiografia transtoracica una persistenza del 63% di lesioni valvolari mitraliche a 4 anni in presenza di elevati valori di VES e di attività di malattia. Seppur raramente, è tuttavia possibile l'evoluzione verso un'insufficienza valvolare di grado severo nei pazienti con AR che si associa ad elevata mortalità (24). Didry et al. (30) hanno rilevato una sopravvivenza media di 11 mesi dai primi sintomi di insufficienza cardiaca nei pazienti con AR ed insufficienza aortica associata.

Cardiomiopatie

Le cardiomiopatie associate all'AR possono essere secondarie a processi miocarditici di tipo focale, diffuso, necrotizzante o granulomatoso, o all'impiego di alcuni farmaci antireumatici come i corticosteroidi. L'inquadramento eziologico può pertanto risultare difficoltoso.

Numerosi studi autoptici hanno dimostrato la presenza di un infiltrato cellulare mononucleare e/o di un processo vasculitico nel 10-26% dei pazienti (31, 32).

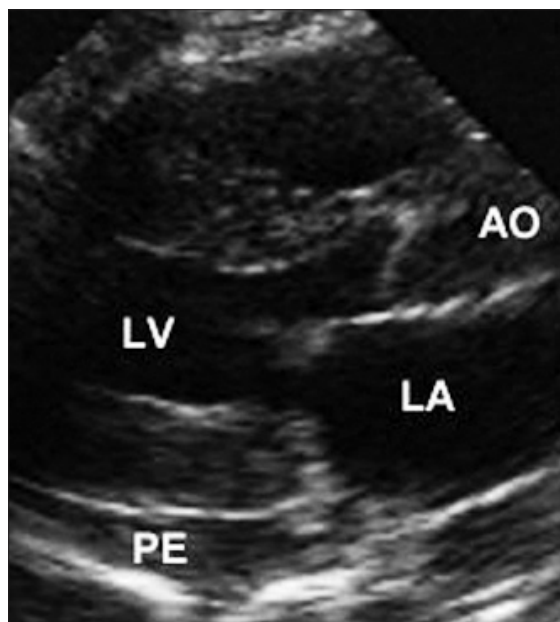


Figura 1 - Ecocardiogramma B-mode, in proiezione parasternale asse lungo: si osserva ipertrofia delle pareti del ventricolo sinistro e l'aspetto granulare suggestivo di deposito di amiloide.

Ulteriori studi hanno dimostrato come la presenza di una pancardite, in una fase iniziale della malattia, si manifesti con alterazioni della conduzione cardiaca causata da noduli reumatoidi, infiltrati infiammatori e da depositi di amiloide (33, 34).

In corso di AR si osserva una elevata frequenza di amiloidosi subclinica, fino al 29% circa dei casi (35). L'amiloidosi rappresenta una delle cause principali di cardiomiopatia restrittiva, interessa prevalentemente il sesso maschile con durata di malattia superiore a un anno e si associa ad un'elevata morbilità e mortalità (36). Sebbene la diagnosi di certezza di amiloidosi cardiaca sia soltanto istologica, il riscontro di un pattern ecocardiografico caratterizzato da un miocardio alterato con aspetto granulare definito 'granular sparkling' è fortemente suggestivo e indirizza verso una strategia terapeutica più aggressiva (Fig. 1).

Il processo miocarditico rimane spesso asintomatico (37), tuttavia in alcuni casi può evolvere verso l'insufficienza cardiaca congestizia che generalmente risulta poco responsiva alle terapie tradizionali e rappresenta una delle cause di aumentata mortalità (38, 39).

Recentemente, la risonanza magnetica cardiaca ha assunto un ruolo sempre più importante nella diagnosi delle miocardipatie. Infatti, tale metodica consente la valutazione non invasiva della struttura del miocardio permettendo di caratterizzare al-

terazioni tissutali che prima potevano essere diagnosticate soltanto con la biopsia (40).

Aritmie

Le aritmie cardiache rappresentano un'importante causa di mortalità nell'AR e sono spesso secondarie a ischemia miocardica, vasculiti coronariche, miocarditi, ipertensione polmonare, nonché a disturbi di conduzione determinati da noduli reumatoidi, amiloidosi e scompenso cardiaco avanzato (41).

In corso di AR è dimostrata la presenza di alterazioni del sistema di conduzione (42, 43) che vanno da gradi lievi di blocco atrioventricolare fino al blocco atrioventricolare completo, la cui prevalenza è riportata nello 0,1% dei casi (44).

Inoltre è stato dimostrato che la variabilità dell'intervallo QT e QT-corretto è maggiore nei pazienti con AR rispetto ai controlli (45).

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è sicuramente la complicanza più temibile nei pazienti con AR, in quanto associato ad un elevato tasso di mortalità, superiore a quello correlato alla cardiopatia ischemica (46).

Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco nell'AR risulta infatti doppio rispetto alla popolazione generale (47) ed è solo parzialmente correlato ai tradizionali fattori di rischio CV (48). Infatti, diversi fattori possono concorrere alla patogenesi della disfunzione miocardica, quali elevati livelli plasmatici di IL-6, PCR, TNF-alfa (49), la presenza di processi vasculitici e l'AR in sè (50).

Frequente è la comparsa di una disfunzione diastolica (51, 52), che può rimanere per lungo tempo asintomatica e rappresenta il *primum movens* del processo patogenetico che conduce allo scompenso cardiaco. Diversi meccanismi sono chiamati in causa: la fibrosi miocardica, i noduli granulomatosi, i processi miocarditici, le arteriti, l'amiloidosi e i farmaci cardiotossici utilizzati nel trattamento dell'AR. Alpaslan et al. (53) valutando della funzione diastolica del ventricolo sinistro (VS) mediante lo studio del flusso transmitralico e delle vene polmonari, hanno rilevato un'alterata funzione diastolica nei pazienti con AR di lunga durata in presenza di una normale funzione sistolica. Numerosi studi hanno confermato la correlazione tra la disfunzione diastolica VS e la durata (54-56) e le manifestazioni extra articolari della malattia (57).

Taluni Autori (55, 58) hanno evidenziato una disfunzione diastolica biventricolare nei pazienti af-

fetti da AR senza evidenza clinica di malattia CV, ma con normale funzione sistolica ed indice di performance globale VS.

Inoltre, Seyfeli et al. (59) hanno dimostrato la presenza di un'alterazione della funzione diastolica del VD nei pazienti con AR, con una maggiore prevalenza nei pazienti con interessamento polmonare e/o ipertensione polmonare. È importante ricordare che l'ipertensione arteriosa polmonare, isolata o secondaria a interstiziopatia polmonare, è presente nel 21%-31% dei pazienti affetti da AR (60, 61) ed è responsabile del 18% della mortalità (62, 63).

Cardiopatia ischemica

I pazienti affetti da AR presentano un aumentato rischio di infarto miocardico e stroke (64), correlato alla durata di malattia (65) con una maggiore incidenza di infarto miocardico silente e di morte cardiaca improvvisa rispetto alla popolazione generale (66).

L'aumentato rischio CV sembra essere indipendente dai fattori di rischio tradizionali, suggerendo così un ruolo predominante di fattori strettamente correlati all'AR (67, 68). In questi ultimi anni si è cercato di spiegare il meccanismo patogenetico dell'aterosclerosi accelerata in corso di AR; in particolare l'attenzione si è focalizzata sull'importanza del processo infiammatorio sistemico cronico caratterizzato da elevati livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie. La presenza di alterazioni pro-aterogeneiche come la dislipidemia, l'insulino-resistenza, lo stato trombofilico e lo stress ossidativo sembra favorire lo sviluppo di una disfunzione endoteliale che potrebbe rappresentare lo stadio iniziale del processo aterosclerotico (69, 70). Arosio et al. (71), hanno dimostrato una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente, un'alterata reattività del microcircolo e un'aumentata stiffness arteriosa in donne affette da AR.

Attualmente la misurazione non-invasiva dello spessore medio-intimale (IMT) carotideo è considerato un marker clinico precoce di aterosclerosi (72). Kumeda et al. (73) hanno osservato nei pazienti affetti da AR un aumento dell'IMT delle arterie carotidi comune e femorale, correlato alla durata e alla severità della malattia. In accordo con tali dati, Ciftci et al. (74) hanno confermato la l'aumento dell'IMT e la presenza di ridotta riserva di flusso coronarico (RFC) nei pazienti affetti da AR, correlando il rischio cardiovascolare alla durata della malattia. Inoltre, Chung et al. (75), studian-

do l'estensione delle calcificazioni coronariche mediante TAC, hanno dimostrato che i pazienti con AR con lunga durata di malattia presentano una maggiore prevalenza e severità di calcificazioni coronariche rispetto a quelli con breve durata di malattia, in relazione al fumo e all'aumento della velocità di eritrosedimentazione.

Recentemente, la stima della RFC studiata mediante ecocardiografia transtoracica con stress farmacologico all'adenosina o al dipiridamolo è stata introdotta come marker diagnostico altamente sensibile (>90%) di coronaropatia (76, 77). Se associata alla valutazione della cinesi regionale VS, acquista anche un'alta specificità (78). Un valore di RFC <2 misurato a livello del tratto medio-distale dell'arteria discendente anteriore sinistra è in grado di predire accuratamente la presenza di una stenosi coronarica significativa (77, 83). In assenza di stenosi dei vasi epicardici, un valore ridotto di RFC può indicare un'alterazione del microcircolo coronarico nei pazienti con infarto miocardico ripercorso, ipertensione arteriosa con o senza

ipertrofia VS, diabete mellito, ipercolesterolemia, sindrome X, cardiomiopatia ipertrofica e collageneopatie (79, 80). La misurazione della RFC assume anche valore prognostico in diverse condizioni patologiche (81) (Fig. 2).

Turiel et al. (79, 82) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa della RFC nei pazienti con AR correlata con la durata della malattia (83).

In particolare, la compromissione della RFC risulta già evidente nelle fasi precoci di malattia, nei pazienti con durata della malattia inferiore ad un anno in assenza di terapia anti-reumatica e di segni/sintomi di interessamento CV (84) rivelando che l'interessamento del microcircolo coronarico può rappresentare uno dei primi stadi della coronaropatia in questa popolazione.

La funzione endoteliale e il microcircolo possono anche essere studiati mediante la valutazione della concentrazione plasmatica della dimetilarginina asimmetrica (ADMA), il principale inibitore endogeno della ossido-nitrico sintetasi. Esistono nu-

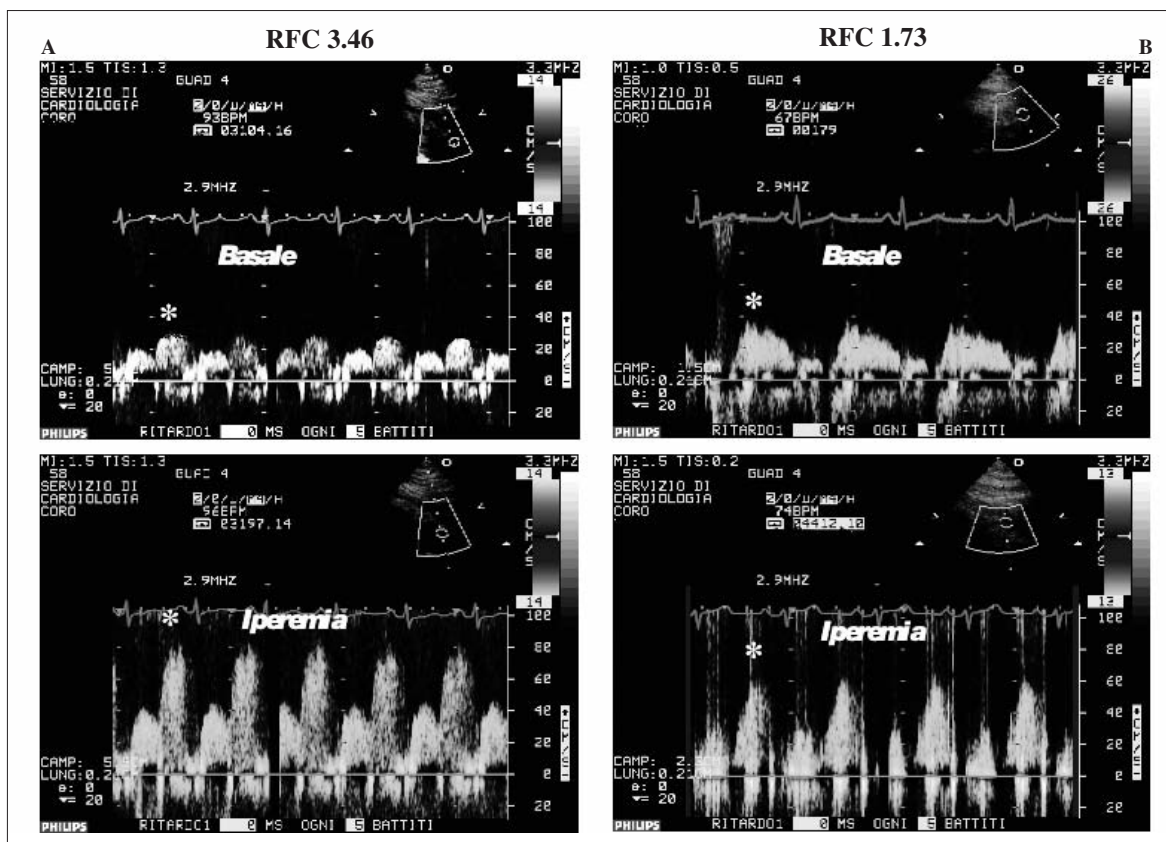


Figura 2 - Studio della riserva di flusso coronarico. La RFC viene calcolata confrontando la velocità di picco del flusso coronarico diastolico (*) di base e dopo somministrazione di dipiridamolo (dose 0.84 mg/kg/min in 6 min; v.n. >2). In A viene riportata la RFC in un soggetto normale (RFC=3.46) mentre in B la RFC in un paziente con AR (RFC=1.73).

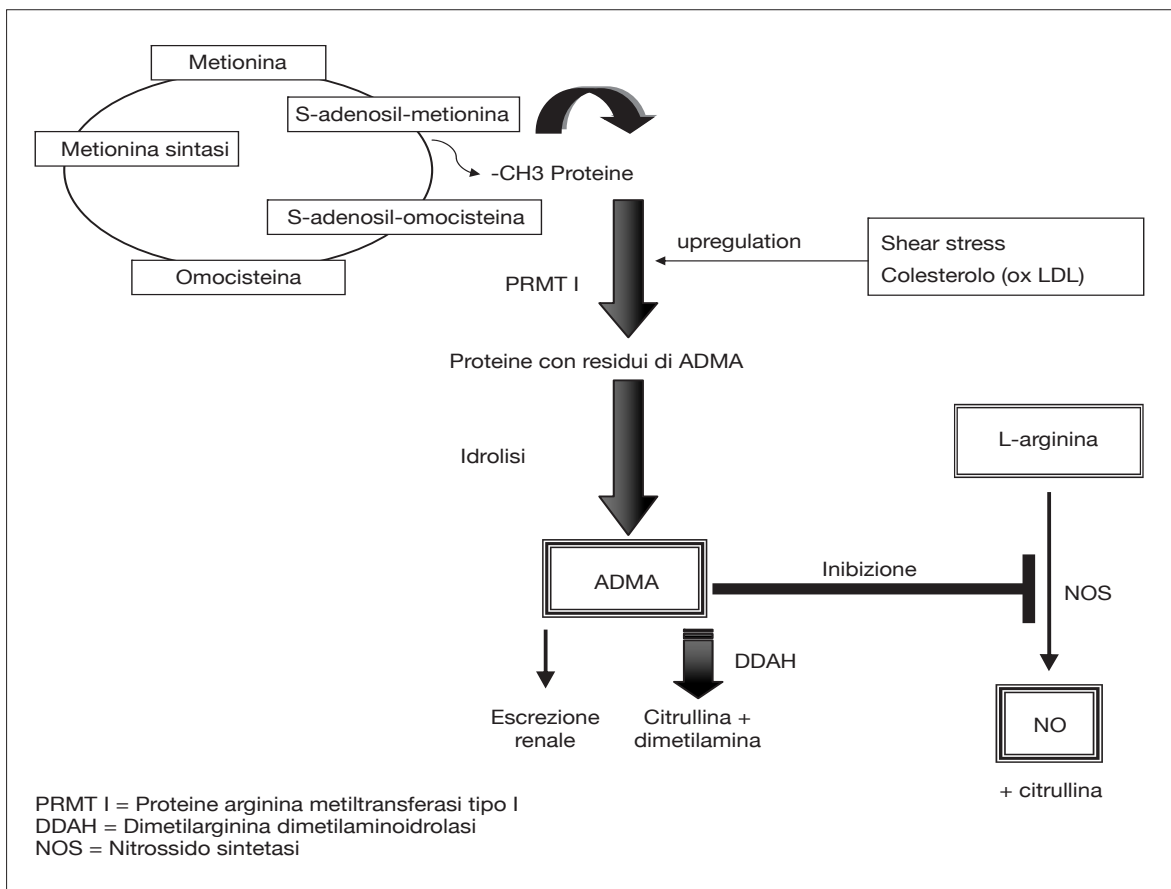


Figura 3 - Processi di sintesi e degradazione dell'ADMA. Le concentrazioni plasmatiche dell'ADMA sono misurate mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

merose evidenze cliniche a favore della stretta associazione esistente tra livelli plasmatici di ADMA ed interessamento CV nei pazienti con patologie autoimmuni (82, 85) (Fig. 3).

Inoltre, la presenza di aumentati livelli plasmatici di ADMA è stata riportata in numerose condizioni patologiche caratterizzate da elevato rischio CV quali l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia (86), l'arteriopatia periferica (87), il diabete mellito di tipo II (88), la sindrome coronarica acuta (89), e l'insufficienza renale cronica (90). Inoltre, Surdacki et al. (91) hanno descritto l'associazione tra elevati livelli plasmatici di ADMA e aumentato IMT della carotide comune nei pazienti con AR. Turiel et al. (84, 92) hanno osservato una correlazione inversa tra ADMA e CFR nei pazienti con AR iniziale, indicando con ciò un coinvolgimento cardiaco subclinico già presente in una fase precoce della malattia.

Numerosi studi clinici evidenziano i potenziali effetti antiaterosclerotici della terapia con disease

modifying antirheumatic drugs (DMARDs) biologici e non che vanno ben oltre il semplice controllo del processo infiammatorio e dell'attività di malattia. In particolare, Hurlimann et al. (93) hanno dimostrato che gli anti-TNF α sono in grado non solo di ridurre gli indici di attività di malattia, ma possono anche migliorare la funzione endoteliale nell'AR.

A tal proposito, Sitia et al. (94) hanno osservato il trattamento a lungo termine con DMARDs può rendere reversibile la disfunzione endoteliale, nelle fasi precoci di malattia.

Inoltre, un recente studio di Mäki-Petäjä et al. (95) ha confermato l'efficacia dell'associazione di ezetimibe e simvastatina nel ridurre il processo infiammatorio, ma anche nel migliorare la rigidità aortica nell'AR. Tuttavia, la possibile efficacia della terapia con statine e/o con farmaci biologici nel modificare il decorso della malattia aterosclerotica deve ancora trovare ulteriori conferme in studi clinici prospettici.

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da AR presentano un incrementato rischio CV rispetto alla popolazione generale. Pertanto, in tali pazienti, anche in assenza di segni e sintomi clinici di interessamento CV, è indispensabile individuare in una fase precoce della malattia la presenza di una disfunzione endoteliale e/o di alterazioni del microcircolo coronarico. Lo screening CV in tali pazienti dovrebbe iniziare al momento della diagnosi e la presenza di AR deve essere considerata un fattore di rischio CV equiparabile al diabete, all'ipertensione arteriosa, alla dislipidemia ecc. È quindi indispensabile impostare un attento follow-up di questi pazienti fin dalle prime fasi della malattia utilizzando gli stessi approcci diagnostici e terapeutici indicati nella

prevenzione degli eventi CV importanti (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica ecc.) attuando un'efficace intervento di prevenzione primaria.

Secondo la nostra esperienza, la riduzione della RFC e l'aumento dei livelli plasmatici di ADMA devono essere considerati markers precoci di danno funzionale vascolare, mentre un aumento dell'IMT sembra riflettere uno stadio più tardivo del processo aterosclerotico, quando sono già presenti alterazioni anatomiche dei grossi vasi.

Infine, l'efficacia terapeutica dei farmaci biologici e/o delle statine nel ridurre o rallentare la progressione della malattia aterosclerotica mette in evidenza la necessità di intraprendere approcci terapeutici più precoci e mirati nei pazienti con patologie sistemiche autoimmuni.

RIASSUNTO

L'artrite reumatoide è una patologia sistemica autoimmune ad eziologia sconosciuta caratterizzata da un processo infiammatorio cronico che porta alla degenerazione della membrana sinoviale delle piccole e grandi articolazioni diartrodiali. Interessa circa l'1% della popolazione generale con una prevalenza del sesso femminile in età fertile. Rappresenta una patologia invalidante, gravata da un' aumentata mortalità fin dalle fasi precoci della malattia con ridotta aspettativa e peggioramento della qualità di vita. Tale eccesso di mortalità è solo parzialmente spiegato da complicanze infettive, gastrointestinali, renali o polmonari e dallo sviluppo di neoplasie (soprattutto tumore del polmone e linfoma non-Hodgkin).

Tra le complicanze extra-articolari, la patologia cardiovascolare rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità. Tutte le strutture cardiache possono essere coinvolte in base a diversi meccanismi patogenetici: le valvole cardiache, il sistema di conduzione, il miocardio, l'endocardio, il pericardio e le arterie coronarie. Di conseguenza, le manifestazioni cliniche possono essere molteplici includendo: pericardite, miocardite, fibrosi miocardica, aritmie, alterazioni del sistema di conduzione, cardiopatia ischemica, valvulopatie, ipertensione polmonare ed insufficienza cardiaca. Dato il precoce coinvolgimento cardiaco in corso di artrite reumatoide con peggioramento della prognosi, è necessario identificare i pazienti ad alto rischio per programmare un attento follow-up a lungo termine.

Parole chiave - Artrite reumatoide, aterosclerosi, riserva di flusso coronarico (RFC), dimetilarginina asimmetrica (ADMA), spessore medio-intimale carotideo (IMT).

Key words - *Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, coronary flow reserve (CFR), asymmetric dimethylarginine (ADMA), carotid intima-media thickness (IMT).*

BIBLIOGRAFIA

- Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti GM, Grassi W. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 2007; 59: 38-49.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Early rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007; 59: 100-17.
- Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 871-83.
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-32.
- Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 151-76.
- Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extraarticular features of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973; 54: 445-52.
- Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981; 203: 292-331.
- Voskuyl AE, Zwidermann AH, Wested ML, Vanden-

- brouke JP, Breedveld FC, Hazes JMW. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190-2.
11. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69: 81-91.
 12. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-14.
 13. Levy P, Corey R, Berger P, Habib G, Bonnet JL, Levy S, Messina T, Djiane P, Frances Y, Botta C, DeMicco P, Dumon H, Mundler O, Chomel JJ, Raoult D. Etiologic diagnostic of 204 pericardial effusions. *Medicine* 2003; 82: 385-91.
 14. Nomeir AM, Turner RA, Watts LE. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: follow-up study. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 561-4.
 15. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* (Baltimore) 1990; 49: 81-91.
 16. Franco AE, Levine HD, Hall AP. Rheumatoid pericarditis. Report of seventeen cases diagnosed clinically. *Ann Intern Med* 1972; 77: 837-44.
 17. Goldenberg J, Pessoa AP, Roinzenblatt S, et al. Cardiac tamponade in juvenile chronic arthritis: report of two cases and review of publications. *Ann Rheum Dis* 1990; 69: 81-91.
 18. Fernandez-Muixi, Vidal F, Bardaji A, Richart C. Recurrent pericarditis and cardiac tamponade in rheumatoid arthritis: effectiveness of colchicine. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 596-7.
 19. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Longterm follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999; 341: 2054-9.
 20. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of waler-rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 369-77.
 21. Kítas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med*. 2001; 1: 18-21.
 22. Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cicala M, Licata A, Licata G. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 253-6.
 23. Carpenter DF, Golden A, Roberts WC. Quadriavalvular rheumatoid heart disease associated with left bundle branch block. *Am J Med* 1967; 43: 922-9.
 24. Shimaya K, Kurihashi A, Masago R, Kasanuki H. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve incompetence. *Int J Cardiol* 1999; 71: 181-3.
 25. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. *Ann. Rheu. Dis.* 1974; 33: 20-4.
 26. Mody GM, Stevens JE, Meyers OL. The heart in rheumatoid arthritis – a clinical and echocardiographic study. *Q J Med* 1987; 65: 921-8.
 27. Toumanidis ST, Papamicheal CM, Antonaides LG, Pantelia MI, Saridakis NS, Mavrikakis ME, Sideris DA, Mouloupoulos SD. Cardiac involvement in collagen diseases. *Eur Heart J* 1995; 16: 257-62.
 28. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. Braunwald's heart disease, 7th edn. Philadelphia: Saunders, 2005; 1659-96.
 29. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol* 2007; 100: 496-502.
 30. Didry C, Combe B, Flaisler F, Sany J. Rheumatoid aortic insufficiencies: severity of the prognosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59: 571-6.
 31. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1963; 58: 102-23.
 32. Voyles WF, Searles RP, Bankhurst AD. Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 860-2.
 33. Hardouin P, Thévenon A, Beuscart R, et al. Evaluation of cardiac involvement in advanced rheumatoid arthritis: electrocardiographic, echocardiographic and gallium double scintigraphic study of 28 patients. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988; 55: 683-7.
 34. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 368-73.
 35. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2004; 23: 193-8.
 36. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 498-505.
 37. Liebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 62 cases. *Ann. Int. Med.* 1963; 58: 102-10.
 38. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76: 71-7.
 39. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2475-9.
 40. Steel KE, Kwong RY. Application of cardiac magnetic resonance imaging in cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 128-35.
 41. Seferovic PM, Risti AD, Maksimovi R, Simeunovi DS, Risti GG, Radovanovi G, Seferovi D, Maisch B, Matucci-Cerinic M. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2006; 45: 39-42.
 42. Hurd ER. Extraarticular manifestation of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 151-74.
 43. Tlustochowicz W, Piotrowicz R, Cwetsch A, Raczka A, Kramarz E, Nowak J. 24-h ECG monitoring in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 1995; 16: 848-51.
 44. Ahern M, Lever JV, Cosk J. Complete heart block in

- rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 3389.
45. Göldeli O, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 447-50.
 46. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 60-7.
 47. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-20.
 48. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL, Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3039-44.
 49. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
 50. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-32.
 51. Maione S, Valentini S, Giunta A. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993; 83: 234-9.
 52. Rowie IF, Gibson DG, Keat ACS, Brewerton DA. Echocardiographic diastolic abnormalities of left ventricle in inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 227-30.
 53. Alpaslan M, Onrat R, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 84-8.
 54. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, Taccari E, Musca A. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 227-9.
 55. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int*. 2004; 24: 141-6.
 56. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol*. 2006; 25: 294-9.56.
 57. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33: 231-8.
 58. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A, Shatri F, Hima F, Elezi S, Ndrepepa G. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 683-8.
 59. Seyfeli E, Guler H, Akoglu S, Karazincir S, Akgul F, Saglam H, Seydaliyeva T, Yalcin F. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006; 22: 745-54.
 60. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 231-8.
 61. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1320-5.
 62. Perez T, Wallaert B, Tonnel AB. Pleuro-pulmonary manifestations of rheumatoid polyarthritis. *Rev Mal Resp* 1991; 169-89.
 63. Crestani B, Aubier M. Pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Presse Med* 1996; 807-12.
 64. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C, Schneeweiss S. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1608-12.
 65. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107: 1303-7.
 66. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 402-11.
 67. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2737-45.
 68. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007; 195: 354-60.
 69. Voskuyl AE. The heart and the cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: iv4-7.
 70. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2008; 10: 128-33.
 71. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lech A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens*. 2007; 25: 1273-8.
 72. Sidhu PS, Allen PL. Ultrasound assessment of internal

- carotid artery stenosis. *Clin Radiol* 1997; 52: 654-8.
73. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1489-97.
74. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, Pamuk BO, Yildirim A, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 332-7.
75. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, Pincus T, Avalos I, Stein CM. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3045-53.
76. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine: a noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 122-30.
77. Hazumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ogata Y, Yagi T, Morioka S, Yoshikawa J. Non invasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97: 1557-62.
78. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P, Di Pede F, Raviele A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamol echocardiography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 269-73.
79. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, De Blasio G, Delfino L, Tomasoni L, Turiel M. Preclinical impairment of coronary flow reserve in patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1108: 392-7.
80. Dimitrow PP. Coronary flow reserve-measurement and application: focus on transthoracic Doppler echocardiography. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers. 2002.
81. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1319-23.
82. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev* 2009; 8: 281-286.
83. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Delfino L, et al. Decreased coronary flow reserve in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: S196.
84. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, De Portu S, Delfino L, Bodini BD, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2009; Epub ahead of print.
85. De Gennaro Colonna V, Pascale V, Bianchi M, Ferrario P, Morelli F, Pascale W, Tomasoni L, Turiel M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Medical Science Monitor* 2009; 15: RA91-101.
86. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 111-6.
87. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-74.
88. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-6.
89. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, Lee YS, Pachinger O, Choi YH, Lee SH, Park JE. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95: 729-33.
90. MacAllister RJ, Rambaek MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E. Concentration of dimethyl-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2449-52.
91. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Marewicz E, Rakowski T, Wiczorek-Surdacka E, Dubiel JS, Pryjma J, Bode-Böger SM. Elevated plasma asymmetric dimethyl- L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 809-19.
92. Turiel M, Tomasoni L, Delfino L, Bodini B, Bacchiani G, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, De Gennaro Colonna V. Clinical implications of assessing coronary flow reserve and plasma asymmetric dimethylarginine in early rheumatoid arthritis. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: S35.
93. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, Béchir M, Spieker LE, Neidhart M, Michel BA, Gay RE, Lüscher TF, Gay S, Ruschitzka F. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-7.
94. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Delfino L, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, De Gennaro Colonna V, Turiel M. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:166.
95. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEnery CM, Wilkinson IB. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 852-8.