

Esistono markers per definire il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide?

Do we have markers to define the cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients?

F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini

Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Polo Universitario, Milano

Il coinvolgimento cardiovascolare è frequente nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) (1); un numero rilevante di studi hanno infatti dimostrato che la mortalità per eventi cardiovascolari (ECV) coinvolge il 40-50% dei pazienti affetti da AR e che aumenta in rapporto all'età e all'attività della malattia (1, 2). Tutte le strutture anatomiche del cuore possono essere interessate, ma in particolare le arterie coronariche (3). L'infarto acuto del miocardio (IMA) rappresenta la principale causa di morte per ECV nei pazienti affetti da AR (4). Il danno e di conseguenza la disfunzione endoteliale causata dagli alti livelli delle lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate, dall'omocisteina e da alcuni mediatori dell'infiammazione favoriscono il processo di aterosclerosi precoce e accelerata che si osserva nell'AR (5, 6). La disfunzione endoteliale aumenta la permeabilità cellulare, favorisce il rilascio di citochine, di sostanze vasoattive e il passaggio dei leucociti, che richiamano nel sottotendotelio i monociti, i quali inglobano le LDL ossidate si trasformano in "foam cells" (5). I leucociti sub-endoteliali inoltre secernono interleuchina-1 (IL-1) e tumour necrosis factor (TNF α), le quali stimolano la migrazione delle cellule muscolari lisce nell'intima, che a loro volta secernono l'IL-6, una citochina che stimola la produzione di proteine di fase acuta quali la proteina-C reattiva (PCR), il fibrinogeno e l'amiloide A (6). Il

risultato finale di questo processo è rappresentato dall'ispessimento dell'intima e della media e dalla formazione della placca aterosclerotica, la quale può andare incontro a complicanze. Sulla base di questi dati si può affermare che l'aterosclerosi è un processo autoimmune e che diversi sono i fattori di rischio che possono favorirlo. Tuttavia, nell'AR accanto ai fattori di rischio classici quali l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, il fumo ecc., un ruolo importante viene svolto dalle proteine della fase acuta, dagli elevati valori di omocisteina e dagli autoanticorpi (7).

Esistono markers che permettono di effettuare uno screening per gli ECV nei pazienti affetti da AR? Quali markers possono essere valutati nella pratica clinica e quali possono essere utilizzati solo a scopo di ricerca?

Rispondere a queste domande non è semplice, ma in linea generale possiamo dire che intendiamo con il termine di marker una o più sostanze capaci di indicare uno stato di malattia prima della comparsa dei sintomi clinici. In primo luogo, quando si parla di rischio cardiovascolare e AR occorre tener presenti le proteine della fase acuta e in particolare la PCR e/o la velocità di eritrosedimentazione (VES) (8, 9). Studi riportano che la PCR non è solamente un marcatore di attività di malattia e di progressione del danno radiologico nell'AR all'esordio, ma anche di coinvolgimento cardiovascolare; infatti essa partecipa attivamente al processo di aterosclerosi sia favorendo l'espressione delle molecole di adesione endoteliale, la produzione di sostanze chemiotattiche per i monociti e l'attivazione del complemento sia la formazione delle foam cells (9). Nell'AR la PCR predice la mortalità per ECV e valori elevati della

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Fabiola Atzeni
Unità di Reumatologia
Ospedale L. Sacco, Polo Universitario
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail: atzenifabiola@hotmail.com

stessa indicano un rischio CV di circa tre volte rispetto alla popolazione generale. Del Rincòn et al. (10) inoltre hanno dimostrato che i valori elevati di PCR, ma anche di VES correlano con l'ispessimento dell'intima e della media. La VES è un marcatore non specifico di infiammazione, il suo valore dipende dal livello delle immunoglobuline, delle proteine e del fibrinogeno, le quali modificando le cariche elettrostatiche dei globuli rossi ne favoriscono la loro aggregazione e sedimentazione. Il fibrinogeno, a sua volta, sia mediante l'aumento della VES, sia perché causa l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce gioca un ruolo importante nel processo di aterosclerosi e rappresenta un marcatore di mortalità per ECV (3, 9). Tuttavia, nell'AR sono aumentati altri marcatori della coagulazione quali l'attivatore del plasminogeno tissutale, l'inibitore di tipo I dell'attivatore del plasminogeno, il D-dimero e il fattore di von Willebrand e i loro valori correlano con la comparsa degli ECV (3). Inoltre si trovano aumentati, in una percentuale di pazienti affetti da AR che oscilla tra il 20% e il 40%, i livelli di omocisteinemia, un fattore coinvolto nel processo di aterosclerosi (3). Diversi autori ritengono che l'aumento dell'omocisteinemia, in questa coorte di pazienti, sia causato soprattutto dall'utilizzo del methotrexate (3, 4). Tuttavia, è stato dimostrato che il methotrexate quando associato alla supplementazione con acido folico non solo non aumenta il rischio di ECV, ma addirittura ne riduce la mortalità legata a questa complicanza (11). Sherer et al. (12) hanno osservato che nei pazienti affetti da AR esiste una correlazione tra l'ispessimento dell'intima e della media e la presenza degli anticorpi anti-cardiolipina di classe IgG ad alto titolo; ma a tutt'oggi, non è stata descritta alcuna associazione tra l'anticorpo anti-protrombina e l'IMA; associazione riportata nei soggetti normali di sesso maschile di mezza età e nelle giovani donne affette da lupus eritematoso sistemico (SLE) (13, 14). Inoltre, le nuove conoscenze sulla patogenesi dell'AR hanno permesso di individuare alcune citochine quali l'IL-6 e il TNF α coinvolte non solo nel processo infiammatorio e nel danno articolare, ma anche nel processo di aterosclerosi (15, 16) e quindi utilizzabili come marcatori di mortalità per ECV. Due recenti lavori dimostrano come l'utilizzo dell'infliximab riduce i livelli delle proteine di fase acuta e della coagulazione, coinvolte come abbiamo precedentemente sottolineato, nei processi di aterosclerosi; inoltre, l'utilizzo dell'anticorpo anti-recettore

dell'IL6 non solo riduce i marcatori di infiammazione ma anche la concentrazione delle molecole di adesione endoteliale (17, 18).

Sulla base di questi dati, risulta evidente l'importanza della valutazione dei livelli plasmatici di IL-6 e TNF α al fine di valutare il rischio CV nei pazienti affetti da AR. Recentemente abbiamo dimostrato che nei pazienti affetti da AR all'esordio è aumentata la concentrazione della dimetil arginina asimmetrica (ADMA), una sostanza che una volta rilasciata nel plasma blocca la produzione di ossido nitrico, favorisce la disfunzione endoteliale e di conseguenza l'aterosclerosi (19). Inoltre, i valori dell'ADMA correlano con la riduzione del flusso di riserva coronaria valutato mediante l'ecocardiogramma trans-toracico dopo somministrazione di una sostanza vasodilatativa quale il dipiridamolo, ma non con l'ispessimento dell'intima e della media (19, 20).

In conclusione, molteplici sono i markers di rischio CV nell'AR, alcuni facilmente valutabili nella pratica clinica quali i valori elevati di VES, PCR, fibrinogeno, omocisteinemia, altri valutabili solo in centri specialistici avanzati quali gli anticorpi anticardiolipina o l'ADMA e altri quali l'IL-6 e/o TNF α e gli anticorpi anti-protrombina solo nei centri di ricerca. L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione generale è ridotta, soprattutto a causa degli ECV. La conoscenza di questi parametri e la loro valutazione associata alla valutazione dell'assetto lipidico, della glicemia, dell'uricemia, e degli altri fattori di rischio tradizionali per ECV possono prevenire lo sviluppo dell'aterosclerosi, delle complicanze ad essa associate e ridurre la mortalità. Inoltre, poiché alcuni di questi fattori svolgono un ruolo chiave non solo nell'infiammazione e nel danno articolare, che caratterizzano l'AR, ma anche nel processo di aterosclerosi, la diagnosi precoce non solo favorisce la remissione, ma riduce la mortalità e migliora la qualità della vita dei pazienti affetti AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 955-6.
2. Wallberg Jonsson S, Johansson H, Ohman M, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562-71.

3. Goodson JN. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. The heart in systemic autoimmune diseases. Eds Doria D and Pauletto P. 2004; 121-43.
4. Banks MJ, Flint EJ, Bacon PA. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor ischaemic heart disease. *Arthritis Rheum* 2000;43: S385.
5. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
6. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121: S21-31.
7. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Prevenzione secondaria nelle malattie infiammatorie. *Reumatismo* 2004; 56: 200-4.
8. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritic: a ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2293-9.
9. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007; 195: 354-60.
10. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833-40.
11. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 128-33.
12. Sherer Y, Gerli R, Gilburd B, Bartoloni Bocci E, Vaudou G, Mannarino E, Shoenfeld Y. Thickened carotid artery intima-media in rheumatoid arthritis is associated with elevated anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2007; 16: 259-64.
13. Vaarala O, Puurunen M, Manttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456-9.
14. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tozzoli R, Ruffatti A, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *Thromb Haemost* 2007; 5: 1158-64.
15. Asquith DL, McInnes IB. Emerging cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 246-51.
16. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 153-61.
17. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Autoimmun* 2008; 31: 175-9.
18. Dessein PH, Joffe BI. Suppression of circulating interleukin-6 concentrations is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 161-7.
19. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L., de Portu S, Delfino L, Bodini DB, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case control study in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; in press.
20. Atzeni F, Sarzi-Puttini, De Blasio G, Delfino L, Tomasoni L, Turiel M. Preclinical Impairment of Coronary Flow Reserve in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann NY Acad* 2007; 1108: 392-7.