

Malattie infiammatorie sistemiche e rischio cardiovascolare

In pratica clinica è necessario considerare il paziente con malattie reumatiche autoimmuni a maggior rischio cardiovascolare esattamente come un diabetico o un dislipidemico. Bisognerebbe agire di conseguenza, cercando di individuare e correggere i fattori di rischio CV, mettendo in opera, ove necessario, provvedimenti di tipo diagnostico, al fine di individuare precocemente il danno d'organo

Antonio Ferrero

SC Cardiologia ASL T05
CdL Professioni Sanitarie
Università degli Studi di Torino

Tecla Marchese

Geriatra e Malattia metaboliche
Clinical Investigator
Diabetologia AL T05

Le malattie reumatiche autoimmuni (MRA) sono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie comprendenti l'artrite reumatoide (AR), l'artrite psoriasica, le spondilite, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjögren e molte altre. L'ipotesi patogenetica più accreditata prevede una predisposizione genetica del sistema immunitario che interagendo con fattori ambientali, può innescare una reazione infiammatoria cronica diretta verso strutture biologiche dello stesso organismo, mediata da fenomeni autoimmunitari con formazione di autoanticorpi e immunocomplessi, i quali a loro volta determinano liberazione di citochine da parte delle cellule del sistema immunitario. Tra queste, le interleuchine (IL-1, IL-36), il gruppo dei TNF tra cui il TNF α . Queste proteine si legano a recettori specifici localizzati sulle membrane cellulari delle cellule bersaglio amplificando e perpetuando la risposta infiammatoria.

► Artrite reumatoide

Tra le MRA l'artrite reumatoide è quella con prevalenza maggiore; è una malattia infiammatoria cronica e sistemica che interessa le articolazioni, in particolare le piccole articolazioni delle mani, i cingoli, ma che può presentarsi in modo sfumato e subdolo con coinvolgimento muscolare (miosite), delle sierose, fino a un coinvolgimento sistemico con febbre, astenia, manifestazioni cuta-

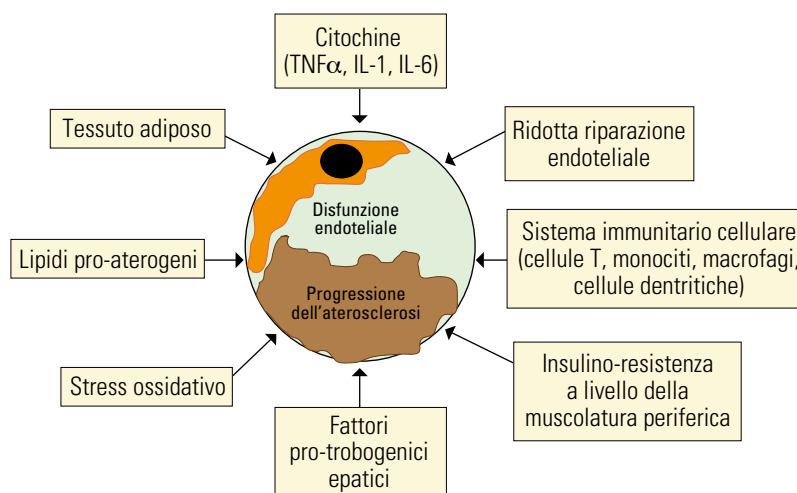
nee e a carico di alcune ghiandole esocrine, linfadenopatia, vasculiti e con interessamento oculare.

L'AR colpisce il sesso femminile con un rapporto pari a circa 3:1 rispetto ai maschi e il profilo prognostico della malattia è determinato, fra l'altro, dalla possibilità di associare al quadro clinico, già spesso multisistemico e insidioso, il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare con incremento dell'incidenza di eventi. D'altra parte è noto che il "fenomeno aterosclerotico" può anche essere considerato come una risposta di tipo immunitario-infiammatorio dell'intima a una forma di danno tissutale; il quadro flogistico accelera la formazione e la complicazione della placca aterosclerotica con una serie di meccanismi di tipo autoimmunitario e cellulare.

In questo caso è stata documentata, a livello dell'endotelio e dell'intima arteriolare: attivazione monocitaria e di linfociti CD4-CD28, la già descritta produzione di citochine e prostaglandine, attivazione di molecole di adesione monocitaria e macrofagica, produzione di amiloide, tutti induttori di disfunzione endoteliale con incremento della permeabilità e facilitazione al transito di macromolecole aterogene (LDL ox) (figura 1).

L'endotelio, soggetto all'aggressione infiammatoria cronica, modifica alcune sue caratteristiche regolatorie e protettive producendo proteine di superficie come l'interleuchina-1 (IL-1), molecole di adesione (chemochine), fattori di crescita cellulare, l'ini-

Figura 1

Flogosi e placca aterosclerotica: meccanismi autoimmunitari e cellulari


Da Bencivenga C. Patient and cardiovascular risk 2012; 22-27

bitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e il fattore di Von Willebrand, in grado di favorire la genesi e lo sviluppo della placca aterosclerotica.

Le cellule endoteliali sembrano inoltre, alla luce di alcuni dati emersi in letteratura, meno protette dai meccanismi di rigenerazione messi normalmente in opera dalle cellule endoteliali progenitrici (EPC). Alcuni studi dimostrano infatti che la funzione endoteliale valutabile con metodiche ultrasonografiche e/o angiografiche, risulta alterata a causa dello squilibrio nella produzione di monossido d'azoto (vasodilatatore) e endotelina (vasocostrittore), provocato dal quadro di attivazione infiammatoria cronica. L'attivazione cronica e la perdita di regolazione del sistema immunitario, tipica di questa malattia, determina quindi uno stato infiammatorio permanente che agisce come fattore amplificante sulla condizione infiammatoria a bassa intensità tipica dell'aterosclerosi.

A questi meccanismi se ne possono aggiungere altri di tipo infettivo che, congiuntamente alla presenza e all'azione dei classici fattori di rischio cardiovascolare e ai potenziali effetti aterogeni di alcuni farmaci antinfiammatori, possono dare conto della maggiore morbidità e mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti con malattie infiammatorie sistemiche. Per tali ragioni si ritiene che il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari sia circa tre volte maggiore nei soggetti affetti da malattie infiammatorie sistemiche rispetto a quelli esenti da tali patologie con una diminuzione della durata della vita di 10-15 anni rispetto alla popolazione generale. Circa il 50% della mortalità nei pazienti con AR è riferibile a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca e vasculopatia periferica.

Un'ulteriore spiegazione di questa associazione patologica è stata individuata oltre che nell'accelerata ate-

rosclerosi, nella maggiore vulnerabilità delle placche aterosclerotiche, causata in particolare da sovraespressione di TNF e l'interferone γ .

► Lupus eritematoso sistemico

Anche il lupus eritematoso sistemico (LES) che colpisce prevalentemente giovani donne è caratterizzato, come l'AR, da una condizione di infiammazione cronica e coinvolgimento di numerosi organi.

L'apparato cardiovascolare può essere coinvolto con pericardite, miocardite, disturbi della conduzione, forme particolarmente aggressive di valvulopatia e naturalmente coronaropatia, con un rischio 3 volte maggiore di sviluppare infarto miocardico in età giovanile rispetto alla popolazione generale. Anche in questo caso sembra essere il danno infiammatorio, più dei comuni fattori di rischio CV, a favorire il processo aterosclerotico; infatti l'alterazione dei marcatori di infiammazione quali APL, fibrinogeno, bassi livelli di albumina plasmatica, aumentati livelli di proteina C reattiva (PCR), interleuchina (IL)-1, IL-6, IL-2, IL-18, di proteina chemiotattica dei monociti, di INF- γ e TNF- α sono stati associati con lo sviluppo di aterosclerosi precoce.

Nei pazienti con LES è poi descritta una forma di vasculite coronarica con danno mio-intimale, deposito di immunocomplessi e attivazione di anticorpi anti-fosfolipidi che conducono a formazione precoce di placche aterosclerotiche.

► Psoriasi e artrite psoriasica

Anche la psoriasi e l'artrite psoriasica sono state associate a maggior prevalenza di fattori di rischio CV - ipertensione arteriosa, diabete mellito,

obesità, fumo e dislipidemia - e a un maggior rischio di malattie vascolari venose e arteriose - infarto miocardico, ictus, TVP/TEP - che risultano essere circa 2 volte maggiori in questi pazienti. La fisiopatologia della malattia coronarica nei pazienti affetti da psoriasi risulta essere correlata alla disfunzione dei linfociti T-helper, che favorisce lo sviluppo, già descritto, di infiammazione sistemica con un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie.

► Ulteriori aspetti

Un ulteriore aspetto è quello esercitato dallo stato infiammatorio sistemico a livello metabolico induttore di alterazioni pro-aterogene quali insulino-resistenza e iperisulinemia, interferenza con la captazione del glucosio a livello periferico, alterazioni del metabolismo epatico dei lipidi e effetti protrombotici.

Infine nei pazienti con LES e AR è stato evidenziato uno stato di iperomocisteinemia con relativo rischio di

cardiopatia ischemica, ictus cerebrale e aterosclerosi carotidea. A questo proposito è bene ricordare che il metotrexate comunemente impiegato nel trattamento dei pazienti con AR può ridurre i livelli plasmatici di folati, con conseguente aumento dei livelli di omocisteina per la riduzione dell'attività della metilen-tetraidrofolato reductasi. Questo ci porta all'ultima questione relativa all'associazione fra malattie reumatiche autoimmuni e malattie cardiovascolari, quella degli effetti proaterogeni dei farmaci impiegati per il trattamento. I corticosteroidi sono infatti associati a ipertensione arteriosa, alterazione del profilo lipidico e glicidico e aumento ponderale.

Gli immunosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina) riducono la tolleranza glicidica, il colesterolo LDL e hanno effetti pro-coagulanti.

Interferenze sulla coagulazione sono anche segnalate per metotrexate, idrossiclorochina, oltre che per i farmaci antinfiammatori non steroidei, dotati anche di azione ipertensiva-

te. Una recentissima metanalisi condotta su 34 studi ha dimostrato come nei pazienti con AR il trattamento con gli inibitori del TNF e il metotrexate si associ a una diminuzione del rischio di tutti gli eventi CV, mentre la terapia con corticosteroidi e FANS mostri una correlazione inversa.

L'associazione tra malattie reumatiche autoimmuni e MCV è ampiamente documentata, tanto da essere inserita nelle più recenti linee guida sulla prevenzione cardiovascolare.

È necessario che ogni medico abbia ben presente questa condizione, consideri il paziente con MRA a maggior rischio CV (esattamente come dovrebbe fare con un diabetico o un dislipidemico) e agisca di conseguenza, cercando di individuare e correggere tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolari e mettendo in opera, ove necessario, provvedimenti di tipo diagnostico, al fine di individuare precocemente il danno d'organo.

Bibliografia

- Asanuma Y et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-15.
- Bartoloni E et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med* 2015; doi: 10.1111/joim.12346 (epub ahead of print).
- Ben-Zvi I et al. The impact of inflammatory rheumatic diseases on the presentation, severity, and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Rheumatol* 2014; doi: 10.1111/joim.12346 (epub ahead of print).
- Ferri C et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis. Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-153.
- García-Gómez C et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop* 2014; 5: 304-11.
- Gonzalez-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8-17.
- Gonzalez-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8-17.
- Ledford DK. Immunologic aspects of vasculitis and cardiovascular disease. *JAMA* 1997; 278: 1962-71.
- Maradit-Kremers H et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-411.
- Moder KG et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-84.
- Ogdie A et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 326-32.
- Perk J et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Popa C et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007; 48: 751-62.
- Roman MJ et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406.
- Roubille C et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624
- Ruiz-Irastorza G et al. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027-32.
- Sattar N et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-63.
- Schattner A, Liang MH. The cardiovascular burden of lupus: a complex challenge. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1507-10.
- Solomon DH et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
- Van Doornum S et al. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 45: 862-73.