

Artrite reumatoide e cuore. Un fattore di rischio cardiovascolare emergente?

Alfio Bianchi, Gastone Leonetti
Istituto Auxologico Italiano-IRCCS
Ospedale S. Luca - Milano

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic articular inflammatory disease. It frequently leads to disability and as well as reducing the quality of the patient's life; RA may also reduce life expectancy. The commonest cause of ischaemic heart disease is atherosclerotic CHD. Cardiovascular death is considered the leading cause of mortality in patients with RA. Traditional cardiovascular risk factors do not seem to be wholly responsible for the increased cardiovascular risk and novel cardiovascular risk, like inflammatory markers, may be responsible for accelerated atherosclerotic process. In this paper are discussed cardiovascular involvement, diagnostic and therapeutic antinflammatory approach to prevent and treat cardiovascular disease in RA.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una sindrome infiammatoria sistemica, che interessa principalmente, ma non solo, le articolazioni periferiche in modo progressivo, simmetrico, con decorso cronico ed ad evoluzione frequentemente invalidante. L'AR è caratterizzata da una attivazione del sistema immunitario la cui eziologia risulta al momento sconosciuta e colpisce, negli USA, circa 2,1 milioni di soggetti di cui 1,5 milioni sono di sesso femminile¹.

Vengono sospettati, quale causa di attivazione immunitaria, agenti infettivi come batteri o virus, un difetto di riconoscimento autoantigenico o fattori genetici (presenza del complesso antigene umano leucocitario sul cromosoma 6 (HLA-DR1-4).

Esistono alcuni criteri essenziali nella definizione di AR e per classificare un paziente affetto da AR ed è necessaria la presenza di almeno quattro di tali criteri².

Essi sono:

- rigidità articolare mattutina \geq 1 h;
- artrite a carico di 3 o più articolazioni;
- artrite delle articolazioni della mano (polso, metacarpo-falangee, interfalangee prossimali);
- artrite simmetrica;
- noduli reumatoidi;
- presenza di fattore reumatoide (FR);
- alterazioni radiografiche tipiche (processi di erosione o decalcificazione ossea).

Il FR è il più comune autoanticorpo presente nella AR, viene riscontrato nel 70-80% dei pazienti ed è altamente predittivo di eventi avversi quali artrite francamente erosiva oppure panvasculiti.

L'AR può interessare anche aree extraarticolari in un interessamento multiplo di sistemi; possono essere infatti interessati: il sistema cardiovascolare, quello polmonare, il renale l'ematico, il sistema nervoso periferico, la cute e gli occhi.

Colpisce prevalentemente il sesso femminile (con un

rapporto 2:1-3:1) e può esordire a tutte le età ma prevalentemente fra 25 e 50 anni.

Epidemiologia

È noto che la mortalità cardiovascolare, nella popolazione generale si aggira attorno al 40-50%.

L'AR determina, rispetto la popolazione generale, un incremento di mortalità cardiovascolare con prevalenza per il sesso femminile rispetto il sesso maschile³ e mediante lo "Standardized Mortality Ratio (SMR)" è stato possibile quantificare l'incremento di mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da AR. L'SMR definisce il rapporto tra numeri di morti osservati nella popolazione in studio rispetto al numero di morti attesi nella popolazione generale (identica per sesso ed età) durante il periodo di follow up⁴. Lo SMR nei soggetti con AR si aggira, tra 1.13 e 5.15⁵. Wallberg-Jonsson et al. hanno dimostrato che in soggetti affetti da AR vi era una evidenza di SMR di 1,46 per malattia cardiovascolare (CVD) ed un SMR di 1,54 per cardiopatia ischemica (CI) sempre con una netta prevalenza nel sesso femminile rispetto al sesso maschile⁶.

In un altro studio condotto su 149 pazienti affetti da artrite reumatoide e seguiti dal 1977 al 1992 è venuta una ulteriore conferma di un incremento di mortalità cardiovascolare (con elevato SMR) nei soggetti affetti da AR e sempre prevalentemente in soggetti di sesso femminile⁷. In un altro gruppo di 1236 pazienti affetti da AR e seguiti dal 1990 al 1994 si evidenzia come un FR francamente elevato fosse predittivo di mortalità per tutte le cause (SMR 1,51 nell'uomo e 1,41 nelle donne) e come la malattia cardiovascolare fosse la causa più comune di morte (SMR 1.34 nell'uomo e 2.02 nelle donne). Un eccesso, inoltre, di mortalità per malattia CV fu riscontrato in soggetti in cui pur con recente riscontro di AR il FR si dimostrò assai elevato⁸. Vi sono dimostrazioni non solo che un FR $>1:180$ sia predittivo di aumento di mortalità⁹ ma anche una evidente sieropositività in assenza di AR si associò anch'esso ad aumento di mortalità¹⁰.



Fattori di rischio cardiovascolare ed artrite reumatoide

Kroot et al. hanno studiato¹¹ la comorbilità in una coorte di 186 soggetti affetti da AR e nel 27% di questi soggetti fu trovato almeno un fattore di comorbilità dei quali il prevalente si dimostrò essere l'ipertensione arteriosa seguito poi dall'angina pectoris. L'incidenza di infarto del miocardio, dello scompenso cardiaco e della morte coronarica in studi di confronto con soggetti normali è sicuramente aumentata nei portatori di AR ma sembra che altri fattori oltre ai noti fattori di rischio cardiovascolare possano essere responsabili di tale incremento¹².

È ormai nota da tempo l'importanza dei **fattori di rischio** nella insorgenza ed evoluzione della malattia cardiovascolare; sembra che in presenza di AR tali fattori possano avere maggiore importanza.

Il **fumo di sigaretta** è noto associarsi ad incremento di mortalità e morbilità cardiovascolare nella popolazione generale¹³ e pare esservi uno stretto rapporto tra fumo (in particolare per i forti fumatori) ed insorgenza di AR¹⁴. Sembra, inoltre, che l'AR in tali soggetti abbia decorso assai più sfavorevole sia nella comparsa di FR più elevato, di formazioni nodulari e di degenerazione delle articolazioni radiograficamente più evidenti¹⁵. Il fumo di sigaretta oltre ad associarsi ad un evidente aumento di mortalità CV sembra che nel soggetto con AR possa avere un effetto sfavorevole anche sull'assetto immunitario e, per quanto attiene al sesso femminile, sull'assetto ormonale¹⁶.

Soggetti con AR sembrano essere più predisposti ad insorgenza di **ipertensione arteriosa** e pare che il trattamento con antiinfiammatori non steroidei o con inibitori della cox-2 possa divenire causa di insorgenza della ipertensione arteriosa o di scarso controllo della ipertensione arteriosa in trattamento. Sembra, infatti, che tali farmaci possano ridurre l'efficacia ipotensiva di ace-inibitori e B. bloccanti e quindi determinare, scarso controllo ipotensivo, incremento di rischio cardiovascolare¹⁷.

L'incremento pressorio sembra essere, peraltro, prevalentemente a carico della pressione diastolica più che a carico della pressione sistolica¹⁸ e vi sono evidenze, anche non recenti, che il trattamento antinfiammatorio con farmaci antireumatici non steroidei possa esacerbare uno stato ipertensivo in soggetti già in trattamento ipotensivo mentre, secondo questi autori, non modificherebbe l'assetto pressorio in soggetti normotesi¹⁹. I più recenti antinfiammatori come gli inibitori delle Cox1 e Cox 2, tramite il loro meccanismo renale di blocco delle prostaglandine sembra possano ridurre la funzionalità renale, aumentare la ritenzione idrica e determinare, quindi, un incremento dei valori pressori²⁰. Nei portatori di AR, il controllo pressorio deve, dunque, essere più aggressivo in quanto la malattia di base, assieme allo stato ipertensivo, determina un incremento di incidenza della malattia cardiaca e cerebro-vascolare ed in un conseguente netto incremento dei costi sanitari²¹.

I **lipidi** rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare ormai consolidato. In merito al rapporto tra artrite reumatoide ed assetto lipidico non vi sono evidenze univoche. Pare infatti che i soggetti con AR (anche in fase attiva) tendano a mostrare livelli di colesterolo totale ed LDL più bassi che in gruppi di controllo²² mentre sembra associato il riscontro di una riduzione di HDL colesterolo²³.

Sembra che modifiche dell'assetto lipidico possano essere determinate da farmaci immunomodulatori come la ciclosporina (aumento dei valori dei livelli lipidici)²⁴ mentre effetti favorevoli sui lipidi sembrano avere i DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) e la cloroquina²⁵.

L'**omocisteina** sembra ormai associato essere un fattore di rischio indipendente nella evoluzione e progressione della malattia aterosclerotica tramite effetti multipli sulle cellule endoteliali, sulla ossidazione delle LDL e sulla emostasi²⁶ e vi sono evidenze che soggetti con AR e con associata malattia coronaria presentano valori più elevati di omocisteina²⁷ ed altrettante evidenze vi sono che trattamenti antiinfiammatori metotrexate o sulfasalazina aumentano l'omocisteinemia²⁸ con ovvie conseguenze nella progressione aterosclerotica in generale e coronarica in particolare.

Un successivo studio ha preso in considerazione il follow up di 54 pazienti con AR (87% erano donne) con FR positivo e nei quali veniva controllato l'assetto lipidico comprendente LP (a), PC R hs, gli anticorpi anti-cardiolipina, anti LDL ossidate, anti beta2-glicoproteine e l'omocisteina.

La concentrazione di omocisteina era nettamente più elevata in soggetti con AR e nei soggetti con coronaropatia l'omocisteina lo era ancor di più. Non furono, invece, trovate differenze significative in relazione agli altri parametri lipidici presi in considerazione²⁹. Un altro fattore di rischio per la malattia cardiovascolare è la **insulinoreistenza**; vi sono evidenze che nell'AR ed in altre malattie infiammatorie sistemiche l'insulinoreistenza sia particolarmente aumentata³⁰.

Da alcuni anni si è fatta strada l'ipotesi che l'**infiammazione (fenomeno preponderante nell'AR)** possa avere un ruolo importante se non determinante nella insorgenza e progressione dell'aterosclerosi. I macrofagi attivati ed i "T" linfociti si trovano in concentrazioni aumentate nelle placche aterosclerotiche e sembrano avere un ruolo determinante nell'insorgenza ed evoluzione della coronaropatia. È interessante notare come siano state rinvenute alcune similitudini tra meccanismi patogenetici dell'AR e le sindromi coronariche acute³¹. Che la PCR sia un fattore di rischio cardiovascolare indipendente è ormai associato; nei pazienti con AR vi sono evidenze in merito ad un rapporto inverso tra PCR ed HDL a dimostrazione di uno stretto rapporto tra assetto lipidico sfavorevole ed entità dell'incremento di PCR³². Lo stretto rapporto tra infiammazione e mortalità cardiovascolare è dimostrato da uno studio condotto su 4120 soggetti con AR (Indiani Pima - Arizona) e seguiti in un follow up di circa 14 anni.

In tale studio si dimostrò come l'interessamento articolare con versamento di una, due o più articolazioni (espressione di elevata componente infiammatoria) fosse gravata da un proporzionale incremento di mortalità cardiovascolare³³. Lo stato infiammatorio a livello arterioso determina riduzione della elasticità delle piccole e grandi arterie ed un incremento delle resistenze periferiche ed è noto che tali alterazioni vascolari sono fattori favorevoli all'aterogenesi. In merito a tali evidenze Wong et al. hanno messo a confronto, in un recentissimo lavoro, 53 soggetti con AR di cui 15 con e 38 senza malattia coronaria e confrontati con gruppo di controllo identici per età e sesso. I soggetti con AR presentavano una evidente riduzione di elasticità per le piccole e grandi arterie ed un evidente incremento delle resistenze periferiche.

Gli stessi soggetti presentavano più elevati valori degli indici infiammatori (PCR, molecole di adesione e siero amiloide).

L'associazione di incremento delle resistenze periferiche e la riduzione della elasticità arteriosa erano indipendenti dai comuni fattori di rischio cardiovascolare mentre erano dipendenti dai fattori di tipo infiammatorio e dalla loro entità³⁴.

Che l'entità della attività infiammatoria fosse predittiva della progressione della malattia cardiovascolare era già stato messo in evidenza in uno studio retrospettivo condotto dal 1974 al 1995 su 211 soggetti affetti da AR. Se da un punto di vista della durata della malattia, il sesso maschile e l'ipertensione arteriosa risultarono fattori favorevoli la comparsa di malattia cardiovascolare, un elevato valore predittivo di progressione lo ebbero anche la elevata velocità di eritrosedimentazione e la elevata sieropositività al FR³⁵. L'evidenza del rapporto tra infiammazione e malattia aterosclerotica è stata confermata dall'Health ABC Study³⁶ che ha valutato, in un follow up di 3.6 anni il RR di evento coronarico, stroke e scompenso cardiaco in 2225 soggetti tra 70 e 79 anni in rapporto alla presenza di interleukina 6, TNF-alfa e PCR.

In questo studio l'aumento di interleukina 6, TNF-alfa e PCR era significativamente associato ad incremento di incidenza di evento coronarico, stroke e scompenso. Insieme allo stato infiammatorio, inoltre, gioca un ruolo determinante nella evoluzione della AR e della

malattia cardiovascolare l'**assetto immunitario**, e nel soggetto con AR sembra dimostrata la presenza di un processo autoimmune particolarmente attivo che favorisce la disfunzione endoteliale e l'accelerazione aterosclerotica.

Ciò sembra avvenire non tanto e non solo mediante un meccanismo generico di vasculite ma anche mediante un processo autoimmunitario che coinvolge la PCR, il TNF e gli sfingolipidi³⁷. La presenza di anticorpi anti-nucleo ricercata in 121 soggetti con AR mostro, in un recente lavoro, una stretta correlazione con valori elevati di FR e con la presenza di anticorpi anti-fibre collagene tipo I³⁸ mentre in una coorte di 242 pazienti con connettiviti sistemiche di cui 158 affetti da AR, il 14% mostrò la presenza di IgG anticorpi anticardiolipina.

Questo reperto non sembra fosse in relazione alla durata ed al decorso della malattia, ma fu particolarmente evidente in soggetti più giovani, con maggior fibrosi valvolare e trombocitopenia³⁹.

Interessamento extraarticolare ed artrite reumatoide

L'AR è una malattia sistemica e gravata da elevata comorbilità. Gabriel et al⁴⁰ hanno dimostrato come in una coorte di 450 soggetti affetti da AR ed 441 da osteoartrite confrontati con gruppo di controllo vi fosse, ad un follow up di 10 anni, un evidente incremento di morbidità.

Infatti i soggetti con AR presentarono una più alta incidenza di scompenso cardiaco, di fibrosi polmonare ed ulcera peptica mentre soggetti con osteoartrite presentarono una più elevata incidenza di insufficienza renale e successivamente in un altro lavoro è stata confermata la possibile insorgenza, in soggetti con AR di fibrosi polmonare. Seppure non sia nota la causa dell'insorgenza della fibrosi polmonare sembra che una certa suscettibilità genica, una alterata risposta immunitaria od una anomala risposta riparativa del connettivo polmonare possano essere fattori favorevoli la fibrosi stessa⁴¹.

L'**interessamento cardiaco** nella AR comprende il coinvolgimento del circolo coronarico, del miocardio, delle valvole e del pericardio. Per quanto attiene alle **coronariche** e alla **accelerazione della malattia coronarica** nell'artrite reumatoide, è già stato posto in evidenza come l'AR stessa possa essere fattore favorevole e potenziante dei fattori di rischio coronarico e ciò venne

Age-adjusted and multivariable relative risks for cardiovascular endpoints according to presence of RA in Nurses' Health Study 1977-1996

Cardiovascular end point	RA	No RA	p
Person-years of follow-up	6259	2 381 418	--
MI			
-Incidence/100 000 person-years	272	96	--
-Number of cases	17	2279	--
-Age-adjusted relative risk	2.07	1.00	0.002
-Multivariable relative risk	2.00	1.00	0.005
Stroke			
-Incidence/100 000 person-years	112	55	--
-Number of cases	7	1319	--
-Age-adjusted relative risk	1.47	1.00	0.31
-Multivariable relative risk	1.48	1.00	0.31

Fig. 1 - Ref: Solomon DH et al. Circulation 2003;107:1297-1301

dimostrato in uno studio⁴² condotto negli Stati Uniti su un 11.000 soggetti afferenti ad un ambulatorio di reumatologia di cui oltre 9000 erano portatori di AR. Rispetto a soggetti portatori di osteoartrite i soggetti con AR presentarono un aumento di rischio di IMA, stroke e scompenso rispettivamente di 2.14, 1.70 e 1.43. Un altro studio come il Nurse's Health Study⁴³ ha valutato, mediante questionario relativo lo stato di salute e stile di vita di 114.342.000 donne di età compresa tra 30 e 55 anni nelle quali venne condotto, dal 1977 al 1996, un aggiornamento biennale.

Come si può vedere nella figura a lato (Fig. 1) per soggetti affetti da AR il RRdi IMA era pari a 2 mentre il rischio relativo di stroke era di 1.48.

È utile ribadire comunque che la componente immunitaria, gioca un ruolo determinante nella progressione della malattia coronarica ed in particolar modo sembra avere importanza la presenza di anticorpi antifosfolipidi. Anche fattori ormonali, trattamenti antiinfiammatori come metotrexate o cortisone sembrano avere effetto favorente nella progressione delle malattia coronarica⁴⁴. L'interessamento del **miocardio** nel soggetto con AR può avvenire sia sotto forma di una **miocardite** che sotto forma di una progressiva riduzione della funzionalità contrattile.

L'incidenza di miocardite, in reperti autoptici di soggetti affetti da AR, si aggira attorno al 19% e spesso tale reperto è associato a severe forme di artrite, a pericardite, endocardite o forme generalizzate di panvasculite ed è nota, inoltre, una particolare forma di miocardite definita "miocardite a cellule giganti" caratterizzata da una grave infiammazione e degenerazione delle cellule miocardiche spesso complicata da scompenso cardiaco o tachicardia ventricolare⁴⁵.

Essa compare prevalentemente in soggetti giovani ed è spesso associata a malattie sistemiche a genesi autoimmune; da un punto di vista istologico essa è assai simile ai reperti istologici rinvenibili nella artrite reumatoide.

La prognosi è assai grave e questi soggetti possono andare incontro a trapianto cardiaco.

La miocardite nell'AR non presenta di norma un aspetto istologico peculiare; esso è infatti caratterizzato da infiltrazioni di linfociti, istiociti e fibroblasti reperto rinvenuto diffusamente nelle altre forme infiammatorie. Vi sono evidenze, come già detto, che, in soggetti con AR, la presenza di affezione delle sierose e fenomeni di vasculite siano elementi predittivi di incremento di mortalità e che la causa prevalente di morte in questi soggetti sia la malattia cardiovascolare⁴⁶; inoltre a livello cardiaco i foglietti pericardici risultano frequentemente interessati e la **pericardite** risulta essere presente tra il 10-50% dei reperti autoptici.

Essa, inoltre, è sintomatica solo nel 10% dei pazienti e risulta inoltre essere abbastanza frequente nella giovane età (circa il 6%).

Il versamento pericardio può essere sieroso od emorragico, risulta, inoltre, caratterizzato anche dalla presenza di complemento e di immunocomplessi ad ulteriore dimostrazione della genesi immunitaria della malattia

di base. L'interessamento **valvolare** può interessare tutte le valvole cardiache ed escluso il caso di presenza di elevata componente infiammatoria - fibrosa raramente tale interessamento può portare a situazioni di insufficienza.

Nei casi, però, in cui l'evoluzione e la progressione della malattia di base sia assai sostenuta è possibile giungere a disturbi valvolari tali da richiedere intervento di sostituzione valvolare onde evitare la progressione verso lo scompenso; infatti in un lavoro di Doi K et al.⁴⁷ viene segnalato un caso (donna di 61 anni) in cui venne riscontrato inspessimento ed accorciamento della cuspid aortica non coronarica associata a granuloma tipico per AR e condizionante grave insufficienza aortica.

Questo soggetto venne sottoposto a coronarografia con esito di coronarie indenni e successivamente sottoposto a sostituzione valvolare.

Gli stessi autori segnalano, nello stesso lavoro, il riscontro di granuloma reumatoide in sede valvolare in altri 2 soggetti affetti da AR.

La possibile insorgenza di insufficienza aortica in soggetti con AR viene successivamente confermata in un altro lavoro in cui vengono descritti 4 soggetti con valvulopatia aortica sottoposti poi con successo a sostituzione valvolare⁴⁸.

In uno studio condotto, mediante ecocardiografia transesofagea, su 30 pazienti affetti da AR (26 donne) confrontati con altrettanti controlli l'interessamento valvolare vedeva al primo posto la valvola mitrale con particolare evidenza di significatività statistica vs. i controlli (P<0,001) mentre in percentuale seguivano l'insufficienza aortica e l'insufficienza tricuspideale⁴⁹.

Diagnostica cardiologica nell'artrite reumatoide

L'**elettrocardiogramma** nell'AR non mostra aspetti peculiari. Sono segnalati la possibile insorgenza di blocco AV, BBS⁵⁰ e talora ectopie ventricolari o fibrillazione atriale. Un ruolo assai importante nella definizione di interessamento del miocardio o delle valvole gioca invece l'**ecocardiografia**. In uno studio condotto su 54 soggetti con AR e senza malattia cardiaca riconoscibile, sono stati individuati all'ecocardiogramma riduzione del rapporto E/A e dell'indice di rilasciamento del VS; tale ultimo reperto sembra essere espressione di disfunzione diastolica correlata più alla durata della malattia che all'età dei pazienti⁵¹. In un altro studio sono stati posti a confronto 42 soggetti (età media 52 +/-11 anni) con artrite reumatoide di lunga durata con gruppo di controllo valutandone la funzione diastolica e sistolica di ambedue i ventricoli con metodica ecocardiografica. Per la funzione sistolica è stata valutata la cinesi parietale e l'accorciamento frazionale mentre per la funzione diastolica sono stati presi in considerazione l'indice di performance miocardica e la velocità del flusso transmitralico.

Mentre nessun riscontro si è evidenziato a carico del

ventricolo ds la valutazione del ventricolo di sinistra ha mostrato normalità della funzione sistolica ed invece evidenza di alterazione della funzione diastolica⁵².

È evidente, dunque, la necessità di una diagnosi precoce della disfunzione diastolica da una parte per lunga asintomaticità della stessa e dall'altra per un atteggiamento terapeutico adeguato che possa prevenire la progressione della malattia cardiaca.

Un altro recente lavoro condotto su 50 soggetti con AR in assenza di malattia cardiaca si è avuta la conferma dell'interessamento del ventricolo di sinistra caratterizzato, all'ecocardiogramma, da incremento di spessore di parete, della massa e dell'indice di massa cardiaca. In questo gruppo di pazienti si evidenziò normalità della funzione sistolica ed evidente disfunzione diastolica⁵³. Una disfunzione sia sistolica che e diastolica è stata invece osservata nella AR giovanile (Still's Disease).

Essa è frequentemente associata a pericardite, miocardite od endocardite e sembra inoltre associarsi ad elevata progressione aterosclerotica coronarica⁵⁴.

Una indicazione sulla accelerazione aterosclerotica determinata dalla AR viene da uno studio che ha messo in evidenza come soggetti con AR presentassero, all'**eco-doppler carotideo** ed in confronto alla popolazione generale, un aumento precoce dello spessore intima media⁵⁵.

È stato inoltre condotto un interessante studio con ECG di base, ecocardiogramma doppler ed Ecg dinamico su 100 soggetti con AR confrontati con identico gruppo di soggetti affetti da osteo/spondiloartrosi⁵⁶ ed in cui criteri di esclusione erano: l'ipertensione, l'infarto del miocardio, il diabete e la febbre reumatica.

L'interessamento cardiaco era presente nel 52% dei soggetti con AR a fronte del 23 % nel gruppo di controllo (P<0.0005) (Fig. 2).

In particolare all'**ECG basale** era presente un sottoslivellamento di ST in almeno 2 derivazioni ed era più frequente in soggetti in cui l'AR era presente da più tempo. All'**ECG dinamico** non vi erano differenze, tra i 2 gruppi, per quanto riguardava le aritmie mentre nei soggetti con AR era prevalente la presenza di ischemia silente.

All'**Ecocardiogramma** era presente nei soggetti con AR un maggior diametro telediastolico, ed una minore frazione di eiezione (Fig. 3).

Da un punto di vista clinico vi era maggior evidenza di insufficienza mitralica, di prolasso mitralico (6%) e di versamento pericardico (4%). Nella valutazione dell'interessamento cardiaco in corso di AR è stato, anche, condotto uno studio comparato del comportamento della dispersione del **QT(QTd)** e dell'ecocardiogramma in rapporto alla durata della AR.

Lo studio⁵⁷ è stato condotto su 40 soggetti con AR suddivisi in due gruppi: AR di recente insorgenza ed AR datante da oltre 5 anni confrontati con 48 soggetti normali.

Tutti i pazienti con AR presentarono un QTd ed un QTd corretto aumentati (P<0,05) e nei soggetti con AR datante da oltre 5 anni vi era un QTd superiore rispetto ai soggetti con AR di recente insorgenza (P<0,05). In

tutti i soggetti con AR, all'ecocardiogramma, la funzione diastolica era più compromessa rispetto al gruppo di controllo mentre non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di soggetti con AR.

Terapia antiinfiammatoria e cuore

La terapia antinfiammatoria è finalizzata a sopprimere od almeno ridurre la risposta sistemica infiammatoria; ciò

permette un miglioramento e contenimento evolutivo da una parte della situazione articolare e dall'altra della malattia vascolare ed in particolare dell'interessamento cardiaco⁵⁸. La terapia antinfiammatoria prevede il trattamento con **cortisonici, antinfiammatori non steroidei (NSAID), inibitori della ciclossigenasi (Cox 2 inibitori), farmaci antimalarici come la cloroquina, i DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) come il metotrexate.**

La nuova frontiera della terapia contro l'AR pare sia rappresentata dalla terapia biologica che tende a bloccare la catena infiammatoria ad un livello più basso della catena mediate meccanismi altamente selettivi. La terapia biologica è rappresentata dai **bloccanti del TNF-alpha (infliximab e entanercept), l'antagonista del recettore per l'interleuchina 1** ed ancora più recentemente dall'**Adalimumab** che è un anticorpo monoclonale umano e che può essere somministrato sottocute.

Il **trattamento cortisonico** sembra avere efficacia nel contenere l'evoluzione della malattia quando associato con antinfiammatori non steroidei. Infatti, in uno stu-

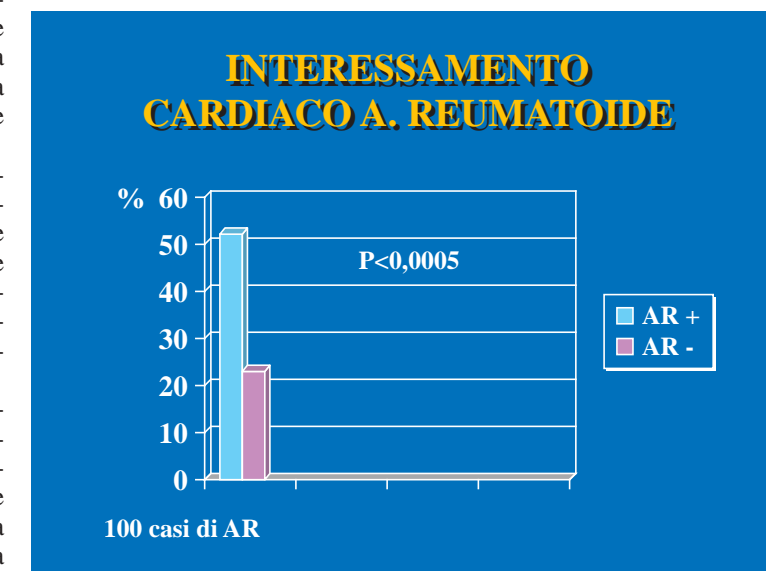


Fig. 2 - Ref: Wislowska M et al. Clin Rheum 1998;17(5):374

dio, 81 pazienti affetti da AR di recente insorgenza vennero suddivisi in due gruppi di cui uno un trattamento cortisonico ed il gruppo di controllo senza trattamento cortisonico. Per ambedue i gruppi veniva concessa l'associazione con antinfiammatori non steroidei ed eventualmente sulfasalazina (2gr/die) in caso di emergenza reumatologica. L'uso di terapia aggiuntiva fu meno necessaria nel gruppo "cortisone" ed oltre il 65% dei soggetti che completarono lo studio non ebbero necessità di sulfasalazina. Nei primi 6 mesi, inoltre, il trattamento cortisonico mostrò una evidente inibizione evolutiva (Rx e versamento articolare) della malattia⁵⁹. Non va dimenticato per quanto attiene al trattamento cortisonico l'effetto sfavorevole sull'assetto lipidico (aumento del rapporto Col. Tot/ HDL) con conseguente ricaduta nella progressione aterosclerotica. Vi sono evidenze che farmaci del tipo NSAID e i COX 2 inibitori possano favorire l'insorgenza o peggiorare uno stato ipertensivo, aumentare la ritenzione idrica e peggiorare situazioni latenti di scompenso cardiaco⁶⁰. Se da una parte sembra che alcuni NSAID come il naprossene abbiano effetto antitrombotico altri come l'ibuprofene sembra abbiano tendenza ad antagonizzare l'effetto antiaggregante dell'aspirina. Incerto è invece l'effetto antagonizzante l'attività antiaggregante dell'aspirina dei Cox 2 inibitori anche se sembra possibile un loro effetto protrombotico intrinseco probabilmente legato al loro effetto negativo sulla produzione endoteliale di prostaciclina⁶¹. Poiché spesso la terapia antinfiammatoria è una terapia combinata l'utilizzo dei Cox-2 inibitori è, comunque, assai indicato, per una miglior tolleranza gastro-intestinale specialmente quando è necessaria una associazione con prednisone⁶².

La **clorochina**, se da una parte sembra avere effetto favorevole sul profilo lipidico può per altro determinare insorgenza di cardiomiopatia complicata da blocco AV avanzato⁶³ e talora complicata da scompenso cardiaco ed impianto di pace-maker⁶⁴.

Il **metotrexate**, per la sua spiccata attività antinfiammatoria pare possa avere un benefico effetto anche nel rallentamento della progressione aterosclerotica⁶⁵ ed anche se pare possa in incrementare l'omocisteinemia, il trattamento aggiuntivo di folati sembra possa contro-bilanciare questo effetto negativo⁶⁶. Un altro farmaco

con spiccate proprietà antiinfiammatorie, discretamente tollerato e di possibile utilizzo in associazione con altri farmaci sembra essere la **leflunomide**⁶⁷. Tra farmaci non propriamente antinfiammatori ma con evidenza di immunomodulazione nelle forme reumatiche come il lupus, la malattia di Crohn o l'AR sembrano esservi gli **omega 3**.

E nota la proprietà favorente l'infiammazione degli omega 6 per cui un bilancio a favore degli omega 3 può favorire una riduzione della interleuchina 1, dei leucotrieni LTB⁴ dello stato infiammatorio, della progressione di malattia e delle sue complicanze⁶⁸.

L'**infiximab** e l'**etarnecept**, bloccanti del TNF-alfa, vengono utilizzati attualmente in combinazione con altri antinfiammatori. Nello studio ATTRACT⁶⁹ 16 pazienti con AR attiva e particolarmente aggressiva ed in trattamento con metotrexate e ciclosporina A, sono stati randomizzati: 10 con aggiunta di infiximab (terapia combinata) e 6 con infiximab e solo metotrexate (monoterapia). Il follow up venne condotto per 30 mesi in tutti i pazienti ed in 8 di questi per 46 mesi. Ai 30 mesi 10 pazienti in terapia combinata e 6 in monoterapia ebbero netto miglioramento articolare; però 2

soggetti del gruppo - terapia combinata e 2 in monoterapia svilupparono infezioni respiratorie febbrili; 2 pazienti, inoltre, divennero positivi all'antigene cardiolipina ed 1 ebbe una sindrome coronaria acuta. Il trattamento con infiximab od etarnecept è talora responsabile di complicanze quali riattivazione di processi tubercolari, infezioni opportunistiche, od esacerbazione di sclerosi multipla mentre a carico di infiximab è segnalata la possibilità di aggravamento di uno stato di scompenso. L'associazione invece di etarnecept ed antagonista della interleukina 1 ha talora determinato una elevata incidenza di serie infezioni o leucopenia⁷⁰. Come già detto la nuova frontiera terapeutica sembra, oggi, essere, la terapia biologica. Il bersaglio prescelto sembra essere il TNF-alfa e mediante un trattamento altamente selettivo si cerca di bloccare la produzione al livello più basso della catena. Nello studio ARMA-DA⁷¹ è stato sperimentato su 271 soggetti con AR in fase attiva un anticorpo monoclonale umano, l'**Adalimumab**, (20, 40, 80 mg/die) in associazione o meno con metotrexate.

ECG, ECG dinamico, ECO A. reumatoide

	AR +	AR -	
ECG	+	-	Sottosl. ST 2 deriv.
ECG Din.	+	-	Ischemia Silente
ECO	VS diast + FE ridotta	VSd norm FE norm	

100 casi

Fig. 3 - Ref: Wislowska et al Clin Rheumatol 1998;17(5) 369

Il trattamento in associazione (in particolare al dosaggio di 40-80 mg/die), a 24 settimane, si è dimostrato superiore al trattamento in monoterapia (40 mg /P<0,001 ed 80 mg /P<0,02) risultò ben tollerato e, cosa assai importante per un futuro trattamento domiciliare, la sua somministrazione venne fatta per via sottocutanea.

Conclusioni

Da quanto esposto emerge in maniera evidente come l'AR sia una malattia progressivamente invalidante ed il cui trattamento mediante farmaci antinfiammatori possa rallentare l'evoluzione e migliorare la qualità della vita del paziente. È altrettanto evidente che i soggetti con AR rappresentano un sottogruppo di pazienti in cui l'evoluzione aterosclerotica, ed in particolare quella coronarica, sia particolarmente accelerata. Non vi è dubbio, quindi, che l'AR sia di per se un rischio emergente di coronaropatia che va combattuto con una terapia aggressiva antinfiammatoria e con un atteggiamento altrettanto aggressivo in merito alla prevenzione dei fattori di rischio ed al loro trattamento farmacologico.

Bibliografia

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimate of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheumatol* 1998; 41: 778-99
- Arnett FC, Blorck DA et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1988; 31: 315-22
- Coob S, Anderson F, Bayer W.: Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249-553-56
- Goodson N: Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2002; 14: 115-1120
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M et al.: Increased mortality in seropositive patients during the early years of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology* 2001; 40 (Suppl.1): 71
- Wallberg-Jonsson s, Ohman ML, Rantanpaa-Dahlqvist S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-51
- Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP: Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 (1): 29-37
- Goodson Nj, Wiles NJ, Lunt M, Barret EM, Silman AJ, Symmons DP: Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; Aug; 46 (8) 2010-19
- Chelata JC, Hassel AB, Clarke SA et al.: Mortality in rheumatoid arthritis: relation to single and composite measures of disease activity. *Rheumatol (Oxford)* 2001; 40: 447-52
- Heliovaara M, Aho K, Reunanen A: Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995; 45 (10): 811-14
- Kroot EJJ, van Gestel AM, Swinkles HL et al.: Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis. A descriptive study. *J Rheumatol* 2001; 28: 1511-17
- 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
- Doll R: Uncovering the effects of smoking: historical perspective. *Statistical Methods in Medical Research* 1998; 7: 87-117
- Silman AJ, Newman J, Mac Gregor AJ: Cigarette smoking increase the risk of rheumatoid arthritis: results from nationwide study of discordant twin. *Arthritis Rheumat* 1996; 39: 732-35
- Wolfe F: The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 630-37
- Harrison BJ: Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002 Mar; 14 (2) 93-97
- Day R: Hypertension in the patients with arthritis: have been underestimated its significance? *Rheumatol* 2003 Apr; 30 (4): 642-45
- McEntegart A, Campbell HA, Creran D et al.: Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001; 40: 640-4
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drug affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300
- Simon LS, Smolen JS, Abramson SB, et al.: Controversies in Cox-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002; 29: 1501-10
- Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW: Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003 Apr; 30 (4): 714-719
- Vottery R, Saigal R, Singhal N, Gupta BS: J Ass Physicians India 2001 Dec; 49: 1188-1190
- Lee YH, Choi SI, Ji ID, Seo HS, Song GG: Lipoprotein (a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 324-325
- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA: Cholesterol - lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious of steroid on lipids. *Am J Med* 1990; 89: 322-326
- Mantel-Tewwisse AK, Koosterman JME, Maitland van der Zee AH et al.: Drug-induced lipid changes: a review of unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Safety* 2001; 24: 442-456
- Booth GL, Wang XL: Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *Canadian Med Ass J* 2000; 163: 21-29
- Cisternas M, Guterrez M, Klassen J et al.: Risk factors for cardiovascular disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S153
- Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PCLM et al.: Influence of sulphalazine, methotrexate and the combination of both on plasma homocysteine concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Diseases* 1999; 58: 79-84
- Cisternas M, Guterrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S: Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 Aug; 29 (8): 1619-22
- Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hallgren R: Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relation-ship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 1987; 36: 940-43
- Kaski JC: L'artrite reumatoide ed il rischio di coronaropatia. *The European Cardiologist Journal by fax*. 20.11 2003, Vol VIII n. 75
- Park yb, Lee SK, Lee WK: Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1701-04
- Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sieccers ML,

- Petit DJ, Bennet PH, Knowler WC: Joint swelling as a predictor of death for cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001 May; 44 (5): 1170-76
34. Wong M, Tho L, Wilson A, Rowley K, Karschikus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, Mc Coll G, Best J Jenkins A: Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003 Jan; 48 (1): 81-89
 35. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Ratanpaadahlqvist S: Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999 Dec; 26 (12) 2562-2571
 36. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchewsky SB, Nicklas BJ, Tyrrell-Sutton 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: 2317-2322
 37. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD: Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic disease. *Autoimm Rev* 2002 Dec; 1 (16): 338-347
 38. Timofeev VT, Poriadin GV, Goloviznin MV, Kondratchik SI: Analysis of immune disorders in patients with rheumatoid arthritis and heart involvement. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1998 Jul-Sep (3) 10-12
 39. Unikienie D, Misiuniene N: Antiphospholipid syndrome in patients with systemic connective tissue disease. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39 (5): 454-59
 40. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM: Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999 Nov; 26 (11): 2475-79
 41. Gochuico BR: Potential pathogenesis and clinical aspects of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 2001 Jan; 321 (1): 83-88
 42. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL: Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003 Jan; 30 (1): 36-40
 43. Solomon DH, Karlson EW, Rimm Eb, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JAE, Stampfer MJ, Curhan GC: Cardiovascular morbidity and mortality in Women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1297-1301
 44. Seriola B, Sulli A, Burroni A, Cutolo M: Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo* 2003; 55 (3): 140-146
 45. Rosenstein ED, Zucker MJ, Kramer N: Giant cell myocarditis: most fatal of autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 2000 Aug; 30 (1) 1-16
 46. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U: Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality.
 47. Doi K, Ohteki H, Furukawa K, Sakai M, Irie K: A case report of aortic regurgitation associated with rheumatic arthritis. *Kyobu Geka* 1998 Aug.; 51 (9) 773-776
 48. Levine AJ, Dimitri WR, Bonser Rs: Aortic regurgitation in rheumatoid arthritis necessitating aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Feb; 15 (2) 213-214
 49. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, barthelemy B, Rat AC, Boissier MC: Cardiac manifestation of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal. *Arthritis Rheum* 2001 Apr; 45 (2): 129-135
 50. Adhyanan V, Oke A, Aziz K, Witte AD: Progressive heart block in active rheumatoid arthritis. *Int j Clin Pract* 2000 Oct; 54 (8) 544-545
 51. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, Finardi G: Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999 Ju-aug; 17 (4): 407-412
 52. Alpasian M, Onrat E, Evcik D: Doppler echocardiography evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003 May; 22 (2) 84-88
 53. Kaminski G, Cholewa M, Tlustochowicz W, Cwetsch A, Skrobowski A, Dziuk M: Left ventricular function in rheumatoid arthritis patients. *Pol Merkuriusz Lek* 2003 Apr; 14 (82) 331-335
 54. Oguz D, Ocal B, Ertan U, Narin H, Karademir S, Senocak F: Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis.
 55. Jhonsson SW, Backman C, Jonshon O et al.: Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597-2602
Pediatr Cardiol 2000 Jul-Aug; 21 (4): 374-377
 56. 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 Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998; 17 (5) 369-377
 57. Cindas A, Gokce-Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A: Qt dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31 (1): 22-26
 58. Sattar N, Mc Carey DW, Capel H, Mc Innes IB: Explaining how "High Grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957
 59. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlma JW: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects: a randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002 Jan 1; 136 (1): 1-12
 60. Nurmohamed Mt, van Halm VP, Dijmans BA: Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatic arthritis. *Drugs* 2000; 62 (11): 1599-1609
 61. Kitas GD, Erb N: Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 607-613
 62. Kuritzky L, Weaver A: Advances in rheumatology: coxib and beyond
J Pain Symptom Manage 2003 Feb; 25 ("Suppl): S6-20
 63. Charlier P, Cochard-Priollet B, Polivka M, Goldgran-Toledano D, Leenhardt A: Cardiomyopathie a la cloroquine revelee par un bloc auriculo-ventriculaire complet. A propos d'une observation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 Sep; 95 (9): 833-837
 64. Veinot JP, Mai KT, Zarichanski R: Cloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol* 1998 Jun; 25 (6): 1221-1225
 65. Choi HK, Herman MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-77
 66. Erb N, Kitas GD: Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2001; 40: 715-716
 67. Ariger M, Graninger WB: Treating rheumatoid arthritis with new disease modifying drugs. *Acta Med Austriaca* 2002; 29 (1): 33-35
 68. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune disease. *J Am Coll Nutr* 2002 Dec; 21 (6): 495-505
 69. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M: Rescue of combination therapy failure using infliximab while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: result of an open trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Oct; 41 (10): 1109-1112
 70. Weisman MH: What are the risk of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update of safety. *J Rheumatol Suppl* 2002 Sep; 65: 33-38
 71. Winblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CH, Teoh LA, Fishkoff SA, Chartash K: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients tacking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003 Jan; 48 (1) 35-45