

La concentrazione plasmatica dei leucociti quattro mesi dopo un intervento di by pass aorto coronarico: 'il fuoco' dell'aterosclerosi continua a bruciare?

Gabriele Ferrario (MD), Olga Alkhimovitch (MD), Carlo Cirrincione (MD), Gianfranca Galloni (MD), Stefano Marchesi (MD), Andrea Pellegrini (MD), Tiziano E. Russo (MD)
Raggruppamento di Riabilitazione Cardiologica Casa di Cura Eremo - Arco (TN)

Background

Vi sono sempre maggiori evidenze cliniche e sperimentali che mettono in primo piano il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della malattia coronarica. La concentrazione plasmatica dei globuli bianchi (GB) è un marker di infiammazione. Recentemente è stato dimostrato che essa è anche una marker affidabile della attivazione del processo aterosclerotico. Il nostro studio ha voluto verificare qual'è il significato del conteggio dei globuli bianchi in una popolazione di soggetti a distanza di quattro mesi da un intervento di by pass aorto coronarico.

Metodi

Abbiamo confrontato due gruppi di pazienti reduci da un intervento al cuore in circolazione extracorporea avvenuto circa quattro mesi prima dell'arruolamento. Il primo gruppo era costituito da 160 pazienti sottoposti a by pass aorto coronarico; il secondo da 106 soggetti operati per sostituzione o riparazione valvolare nei quali era stata documentata l'assenza di ostruzioni coronariche significative. Sono stati esclusi coloro il cui conteggio dei GB era al di fuori del range di normalità (3.600-9.000 GB/mm³) ovvero che mostravano segni o sintomi indicativi di un processo infiammatorio di rilievo clinico in atto. Sono stati altresì esclusi i pazienti con sintomi sospetti per angina o con stress test positivi.

Risultati

Nel gruppo dei soggetti operati di by pass il conteggio medio dei GB è stato di 6.200/mm³; in quello degli operati alle valvole di 5.600/mm³. La differenza è altamente significativa (p<0.0001). La differenza rimane significativa (p<0.02) anche escludendo dalla analisi i soggetti diabetici dei due gruppi.

In una analisi multivariata (ANOVA) abbiamo riscontrato una correlazione significativa all'interno del gruppo degli operati di by pass (ma non nei valvolari) fra la concentrazione dei leucociti e due dei parametri considerati: il diabete e la terapia β-bloccante.

Conclusioni

Questi dati sembrano indicare che un basso livello di infiammazione è presente anche in una fase di stabilità clinica a distanza da un intervento di by pass aorto coronarico.

Sono necessari studi ulteriori per stabilire se questo dato è in qualche modo legato al mantenimento di un processo aterosclerotico attivo.

Parole chiave:

globuli bianchi; coronaropatia; by pass aorto coronarico.

Background

Increasing evidence implicates the role of inflammation in the pathogenesis of coronary disease. Leukocyte count is a marker of inflammation; recently it has been demonstrated that it may be also a clinical marker of an atherosclerotic process. This study was designed to determine the behaviour of the leukocyte count in stable patients after a coronary artery bypass graft procedure.

Methods

To this purpose the leukocyte count was compared in two groups of patients who had undergone an open heart surgery procedure: 160 patients after coronary artery bypass graft and 106 after valvular substitution with no signs of coronary involvement. The leukocyte count was obtained about 3 months after the surgery procedure. Patients with a leukocyte count out of the normal range (3,600-9,000 leukocytes/mm³) or with an overt inflammatory process were excluded. Patients with symptoms related to their coronary disease or with a positive stress test were also excluded.

Results

The mean leukocyte count was 6,200/mm³ in the coronary artery bypass graft group and 5,600/mm³ in the valvular group. The difference was highly significant (p< 0.0001). This difference was significant (p<0.02) even not considering patients with diabetes of the two groups. In a ANOVA analysis in the coronary artery bypass graft group (but not in the valvular group) we found a significant correlation between leukocyte count and two of the parameters considered: diabetes and beta-blockers therapy.

Conclusions

These findings seem to indicate that a low degree of inflammation is present in this group of patients in a stable phase following a coronary artery bypass graft. Further studies are necessary to establish whether this finding is related with the atherosclerotic process.

Key words:

white blood cells, coronary heart disease, coronary artery bypass graft.

La concentrazione plasmatica dei leucociti quattro mesi dopo un intervento di by pass aorto coronarico: 'il fuoco' dell'aterosclerosi continua a bruciare?

Testo

Il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della malattia coronarica è sempre più evidente.

Numerosi studi hanno messo in relazione l'andamento di alcuni marker abituali di infiammazione col processo aterosclerotico.

È stato dimostrato che, nella popolazione generale, la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno e il conteggio dei globuli bianchi (GB) sono correlati con l'incidenza della malattia coronarica, gli eventi cardiovascolari e la mortalità totale^{1,2}. In particolare una elevata concentrazione di GB nella fase acuta dell'infarto miocardico (IMA) sembra associarsi a un andamento prognostico sfavorevole nel breve periodo³.

Recentemente Hajj-Ali et al.⁴

hanno dimostrato che la concentrazione dei globuli bianchi ottenuta in una fase clinicamente stabile successiva ad infarto miocardico (circa sei mesi dopo l'episodio acuto) è direttamente correlata con il rischio di nuovi eventi coronarici.

Non ci risulta che altri si siano occupati del significato della concentrazione ematica dei GB nei pazienti sottoposti a by pass aorto coronarico (BPAC) in una fase di stabilità clinica a mesi di distanza dall'intervento.

Nel nostro studio abbiamo voluto confrontare l'andamento della concentrazione dei GB in due gruppi di pazienti clinicamente stabili e che in un recente passato erano stati sottoposti a intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea: per BPAC o sostituzione valvolare.

Metodi

Dal gennaio 2002 al settembre 2002 abbiamo arruolato nello studio 266 pazienti consecutivi sottoposti circa quattro mesi prima dell'arruolamento ad intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea.

I pazienti erano stati riferiti al nostro Istituto dai principali Centri di cardiocirurgia del nord Italia.

160 di loro erano stati sottoposti a BPAC; 106 a inter-

vento di sostituzione o riparazione valvolare mitralica o aortica.

Tutti i pazienti in esame erano stati sottoposti a cateterismo coronarico prima dell'intervento.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti sottoposti a chirurgia valvolare nei quali era stata effettuata anche una procedura di rivascularizzazione ovvero coloro che avevano mostrato alla coronarografia una lesione significativa dell'albero

coronarico.

Gli altri criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- presenza di sintomi suggestivi per angina;
- positività al test ergometrico o ad eventuali altri stress test;
- concentrazione di GB al di fuori del range di normalità;
- presenza di segni o sintomi indicativi di una infezione o di un processo infiammatorio attivo (in particolare segni di flogosi delle ferite tora-

ciche e degli arti inferiori);

- impiego di steroidi;
- presenza di residuo versamento pleurico alla radiografia del torace.

Analisi statistica

I valori delle variabili continue sono stati espressi come media ± DS. Il confronto fra i due gruppi è stato effettuato per le variabili continue mediante test t di Student per dati non appaiati e col χ² per le variabili discrete. L'analisi della varianza è stata impiegata per i confronti all'interno di ciascun gruppo. L'analisi ANOVA (confronti multipli col test Student-Newman-Keuls) è stata utilizzata per determinare i parametri indipendenti correlati coi leucociti.

È stato considerato statisticamente significativo un valore di p<0.05.

Risultati

Le principali caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tab. 1. Il gruppo dei BPAC era sovrapponibile a

	by pass (160)	valvolari (106)	p
Età media (DS)	64.63 (11)	64.62 (11.7)	NS
Distanza dall'evento (giorni) - media (DS)	132.74 (58)	123.18 (36.5)	NS
IMC (kg/m ²) - medio (DS)	27.27 (3.2)	26.23 (2.7)	NS
PAS > 140 mmHg - n. pazienti (%)	10 (6.2)	15 (14.1)	NS
Fumo - n. pazienti (%)	10 (6.2)	12 (11.3)	NS
GB x 1000/ mm ³ - media (DS)	6.2 (1.1)	5.6 (1.1)	p<0.0001
Diabete - n. pazienti (%)	35 (21.8)	15 (14.1)	NS
Colesterolemia mg/dl - media (DS)	184 (35)	201 (33)	p<0.005
LDL mg/dl - media (DS)	117.13 (29)	127 (27)	p<0.02
Aspirina - n. pazienti (%)	135 (84.3)	64 (60.3)	p<0.0001
Statine - n. pazienti (%)	92 (57.5)	12 (11.3)	p<0.0001
β-bloccanti - n. pazienti (%)	114 (71.2)	67 (63.2)	NS
ACE inibitori - n. pazienti (%)	120 (75)	70 (66)	NS
PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; IMC = Indice di Massa Corporea.			

Tab. 1 - Caratteristiche cliniche dei pazienti

quello dei valvolari per quanto concerne età media, distanza dall'intervento e numero dei fumatori.

Nel gruppo BPAC vi era un maggior numero di pazienti con diabete e di soggetti trattati con aspirina e statine. La colesterolemia totale e quella del colesterolo LDL erano più elevate nel gruppo dei pazienti valvolari.

La percentuale di soggetti trattati con β -bloccanti era simile nei due gruppi. Abbiamo riscontrato una differenza altamente significativa

($p < 0.0001$) fra la concentrazione dei globuli bianchi del gruppo BPAC e quella del gruppo dei valvolari. La differenza si è mantenuta significativa ($p < 0.02$) anche escludendo dall'analisi i soggetti con diabete presenti nei due gruppi.

Nell'ambito della restante, comune routine ematochimica non abbiamo osservato alcuna altra differenza fra i pazienti operati di BPAC e i valvolari. In particolare sono risultati sovrapponibili i valori di PCR.

La analisi ANOVA effettuata all'interno del gruppo BPAC ha messo in evidenza una significativa correlazione fra la concentrazione plasmatica dei leucociti e due dei parametri considerati: il diabete e la terapia β -bloccante. La stessa analisi effettuata nel gruppo dei soggetti valvolari non ha mostrato alcuna correlazione per i parametri considerati.

Discussione

Molti autori hanno recentemente dimostrato che l'infiammazione svolge un ruolo di primo piano nella genesi della malattia coronarica e che i marker dell'infiammazione possono essere indicatori prognostici validi sia a breve sia a lungo termine.

La ricerca si è concentrata soprattutto sul ruolo della PCR ad alta sensibilità⁶. Raef Hajj-Ali e coll.⁴ tuttavia si sono recentemente occupati dei leucociti dei pazienti con pregresso infarto miocardico durante un periodo di stabilità clinica. Gli autori hanno osservato che, in questi soggetti, la concentrazione dei GB è un buon indicatore prognostico di morbidità e mortalità cardiovascolare a distanza. Il dato ottenuto da Hajj-Ali è risultato vero anche per concentrazioni di GB in range di normalità.

Brown e coll.⁷ hanno esaminato l'associazione fra la concentrazione dei GB e la malattia coronarica in una coorte di 8914 soggetti di età compresa fra i 30 e i 75 anni. Nei successivi 17 anni di follow up gli autori hanno constatato che la concentrazione leucocitaria di

base era maggiore in coloro che sarebbero morti per malattia coronarica (7.600 vs 7.200; $p < 0.001$). Le persone con una concentrazione di GB superiore a 7.600/mm³ avevano un rischio aumentato di morte per malattia coronarica rispetto a coloro che avevano valori inferiori a 6.100/mm³. Il dato si confermava anche dopo avere considerato l'interferenza del fumo di sigaretta e degli altri comuni fattori di rischio coronarico.

Weijenberg e coll.⁸ si sono occupati della associazione fra globuli bianchi, rischio di malattia coronarica e mortalità per tutte le cause in una popolazione di anziani. Il follow up del loro studio è durato 5 anni. Al termine, gli autori hanno rilevato che un aumento della concentrazione dei GB si associa a un incremento della mortalità per coronaropatia. Il dato è indipendente dal fumo di sigaretta.

Per quanto ne sappiamo non esistono dati riferiti alla concentrazione dei leucociti misurata a distanza di quattro mesi da un intervento di BPAC, in un momento di stabilità clinica nel quale i principali fattori di rischio modificabili sono per lo più sotto controllo.

Nessuno dei nostri pazienti del gruppo BPAC aveva sintomi riferibili a insufficienza coronarica e tutti avevano un test ergometrico (e/o un ecostress) negativo per ridotta riserva coronarica; solo il 6% continuava a fumare; la colesterolemia media era discretamente controllata (184 \pm 35 mg/dl), solo il 6% aveva una pressione arteriosa sistolica superiore a 140 mm Hg e l'indice di massa corporea medio era di 27.3 (\pm 3.2) kg/m². Questi parametri (se si esclude la colesterolemia che è risultata più elevata nei valvolari verosimilmente per un minore impiego di statine) non erano statisticamente diversi da quelli dei pazienti valvolari di controllo.

La concentrazione dei GB nei soggetti operati per BPAC era però significativamente più elevata rispetto a quella della popolazione dei soggetti sottoposti a chirurgia valvolare simili per età e sesso ma con diversa storia cardiocirurgica. Il dato veniva riscontrato pur escludendo dalla analisi coloro che avevano una concentrazione di GB al di fuori del range di normalità o chi aveva segni o sintomi riferibili a infezione in corso. Nel gruppo BPAC è stata osservata una correlazione fra la concentrazione dei leucociti e il diabete. Questa correlazione non è stata confermata nel gruppo dei pazienti con sostituzione valvolare.

L'osservazione non può avere una interpretazione univoca: può sembrare che il diabete a volte determini un processo infiammatorio che attiva l'aterosclerosi (nei pazienti con BPAC) e altre volte no (nei valvolari) e che

i leucociti siano i marker di questo processo. La teoria è ovviamente solo speculativa ma spiegherebbe la diversa relazione fra GB e diabete nei due gruppi da noi considerati.

La differenza fra concentrazione di GB nei BPAC e nei valvolari resta significativa anche escludendo dall'analisi i soggetti diabetici.

L'impiego dei β -bloccanti è risultato simile nei due gruppi esaminati. Il dato non deve sorprendere perché molti dei pazienti valvolari assumevano β -bloccanti somministrati per la prevenzione della fibrillazione atriale post chirurgica.

Sorprende invece il fatto di non avere trovato alcuna differenza fra i due gruppi per quanto riguarda la proteina C reattiva (PCR). Non ne capiamo il significato. Il motivo potrebbe essere tecnico perché all'epoca dell'osservazione il dosaggio della PCR nel nostro Istituto veniva eseguito con il metodo immunoturbidimetrico e non veniva determinata la PCR-HS. Per la verità Nikfardjam et al.¹¹, in un recente studio effettuato su 729 pazienti con infarto miocardico acuto, hanno misurato la PCR con metodo immunoturbidimetrico. Chi aveva un aumento dei livelli di PCR aveva anche un aumento della mortalità totale nei successivi 3 anni di follow up.

Sabatine et al.¹², per contro, hanno recentemente dimostrato che in pazienti con sindromi coronariche acute il conteggio dei GB era predittivo della mortalità a sei mesi e che la capacità predittiva della concentrazione dei leucociti si manteneva anche nei sottogruppi con bassi valori di PCR.

L'analisi multivariata eseguita nell'ambito del gruppo BPAC (ma non in quello dei valvolari) ha mostrato una correlazione significativa fra la concentrazione dei GB e l'uso dei β -bloccanti.

Per quanto ne sappiamo non ci sono dati in letteratura che dimostrano una relazione causa effetto fra l'uso dei β -bloccanti e l'aumento della concentrazione dei GB. Semmai Kuhlwein e coll.⁹ hanno dimostrato che il propranololo non modifica in modo significativo la concentrazione dei leucociti in 45 soggetti sani trattati con 100 mg die di propranololo.

Raef Hajj-Ali e coll.⁴ hanno dimostrato che la concentrazione plasmatica dei leucociti è un marker che indica un aumentato rischio di morbidità e mortalità per malattia coronarica. È possibile che nella nostra popolazione di soggetti con BPAC, i β -bloccanti fossero maggiormente impiegati per ragioni 'cliniche' in soggetti con prognosi peggiori piuttosto che il contrario.

I pazienti operati di BPAC inseriti nel nostro studio erano asintomatici, opportunamente sottoposti a una prevenzione secondaria della malattia coronarica mediante un adeguato trattamento con β -bloccanti, statine e aspirina e il controllo dei loro fattori di rischio era soddisfacente.

Pur tuttavia la concentrazione di GB nel sangue di que-

sti soggetti è più elevata di quella di una popolazione di controllo pari età, sesso e peso ma con diversa storia cardiocirurgica. Il dato potrebbe indicare che in questi pazienti si mantiene un certo grado di infiammazione subclinica anche a distanza all'evento.

Saranno necessari altri studi per stabilire se questa infiammazione si accompagna anche al mantenimento della attivazione del processo aterosclerotico.

Limiti dello studio

Lo studio ha limiti evidenti: manca un follow up che tenga conto di una distribuzione per quintili della concentrazione dei GB.

Saranno inoltre necessari molti altri dati per definire, in questo particolare ambito, l'eventuale ruolo di un trattamento antiinfiammatorio nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

Bibliografia

- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
- Furman MI, Becker RC, Yarbuzski J, Savegeau J, Gore JM, Goldber RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 945-948.
- Hajj-Ali R., Zareba W., Ezzeddine R., Moss AJ Relation of the leukocyte count to recurrent cardiac events in stable patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1221-1224.
- Brecher GM, Schneiderman M, Williams GZ. Evaluation of electronic red blood cell counter. *Am J Clin Path* 1956; 26:1439-1449.
- Fudenberg HH, Stites DP, Caldwell JL, Wells JV: Basic & Clinical Immunology, 3d edition. Lange Medical Publications, Los Altos, CA, 1980: 343-381.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001; 2 (3): 164-171.
- Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (3): 316-322.
- Weijenberg MP, Feskens EJM, Kromhout D. W. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1996; 16:499-503.
- Kuhlwein EC, Irwin MR, Ziegler MG, Woods VL, Kennedy B, Mills PJ. Propranolol affects stress-induced leukocytosis and cellular adhesion molecule expression. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86 (2):135-141.
- Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247:341-345.
- Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761-1768.