

## Artrite reumatoide: prototipo di aterosclerosi accelerata

### *Rheumatoid arthritis: prototype of accelerated atherosclerosis*

V. Bruzzese \*

UOC Medicina Interna, Ospedale "Nuovo Regina Margherita", Roma

#### KEY WORDS

Rheumatoid arthritis  
Atherosclerosis  
Endothelial dysfunction  
Inflammatory cytokines  
Smoke

**Summary** The rheumatoid arthritis, as other rheumatic chronic inflammatory illnesses, is accompanied by an increased risk of cardio-vascular pathology. The primitive endothelial dysfunction is the principal moment of the primer of the atherosclerosis. This is mediated by various factors, the principals of which result to be genetic factors, the production of inflammatory cytokines, among which particularly the Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ , an oxidative-stress, probable viral agents and a reduction of the endothelial ancestor cells. The smoke of cigarette can be a factor of independent risk for the rheumatoid arthritis and for the atherosclerosis.

#### Introduzione

Numerose osservazioni e approfonditi studi hanno ormai ampiamente dimostrato che pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche hanno un rischio cardiovascolare (CV) molto più alto rispetto alla popolazione sana, anche in assenza dei tradizionali fattori di rischio [1,2]. In particolare, nei soggetti con artrite reumatoide (AR) la patologia CV è la più frequente causa di morte, con un'incidenza doppia di infarto miocardico, tanto da indurre a ritenere la malattia un fattore indipendente di rischio CV [3].

#### Patogenesi dell'aterosclerosi

Nella patogenesi dell'aterosclerosi entrano in gioco numerosi fattori e, tra essi, svolge un ruolo non secondario un persistente stato infiammatorio (Fig. 1). Interessante è l'osservazione che l'infiammazione può interagire con un altro tradizionale fattore di rischio per l'aterosclerosi, l'insulino-resistenza [4], attraverso un'inibizione periferica dell'attività dell'insulina mediata dalle citochine infiammatorie, soprattutto dal fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (*Tumour Necrosis Factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) [5]. Un'infiammazione

cronica può quindi determinare insulino-resistenza periferica, che è fondamentale, insieme all'obesità centrale, nel determinismo della sindrome metabolica.

È ormai certo, comunque, che l'infiammazione cronica ha un'azione proaterogena indipendente, che trova il suo momento iniziale nella primitiva disfunzione endoteliale (Fig. 2). Nelle malattie autoimmuni, e in particolare in corso di AR, esiste sempre disfunzione endoteliale a prescindere dall'età dei pazienti, dalla durata della malattia e dalla presenza/assenza del fattore reumatoide. I meccanismi patogenetici che innescano un danno endoteliale nell'AR sono molteplici (Fig. 3). È indubbio che fattori genetici entrino prepotentemente nel determinismo dell'aterosclerosi in soggetti con AR. Sembra ormai dimostrato che in presenza dell'allele HLA-DRB1 la disfunzione endoteliale e

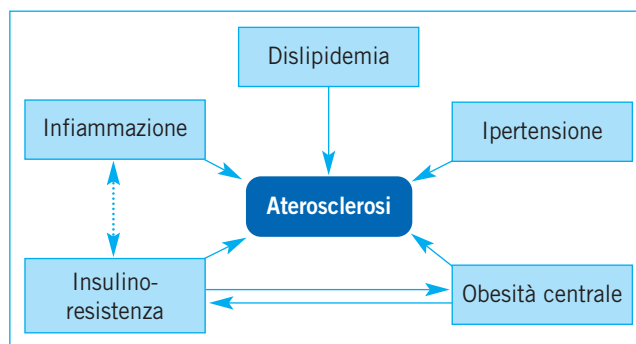
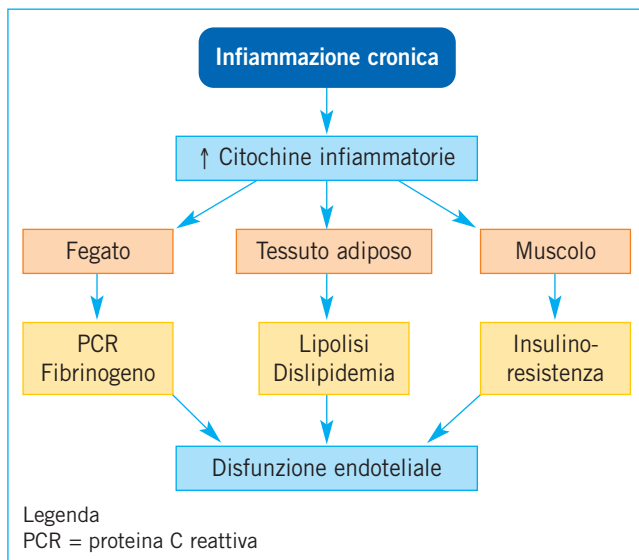


Figura 1 Patogenesi dell'aterosclerosi

\* Corrispondenza:

Vincenzo Bruzzese, via Bosco degli Arvali 24, 00148 Roma, e-mail: vinbruzzese@tiscali.it



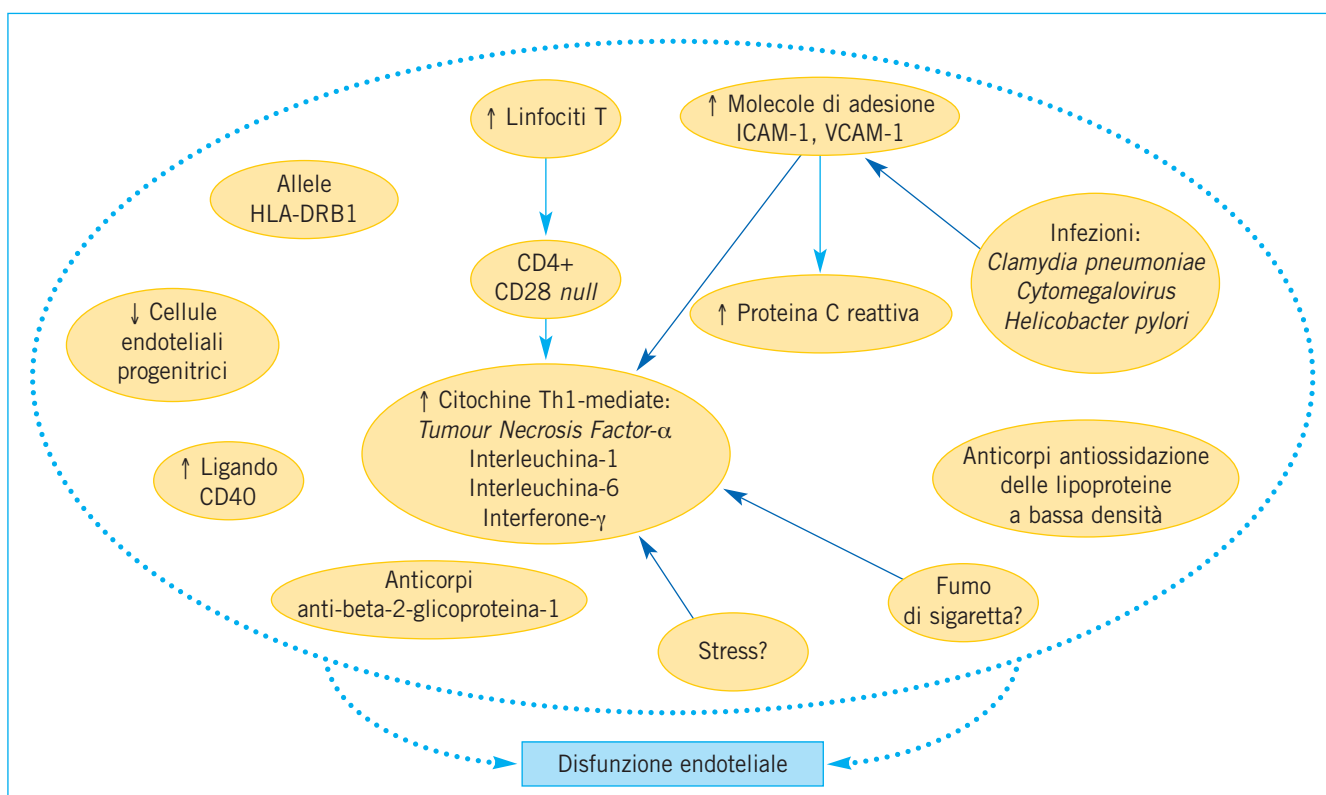
**Figura 2** L'infiammazione cronica ha un'azione proaterogena indipendente, che trova il suo momento iniziale nella primitiva disfunzione endoteliale

l'aterosclerosi siano più rapide e severe, così come l'AR stessa [5-7].

Nella patogenesi dell'AR si riscontra una predominanza di citochine infiammatorie Th1-mediate [8,9]. In particolare, in pazienti con disfunzione endoteliale e aterosclerosi è stata dimostrata una peculiare produzione di uno specifico

subset di linfociti T CD4+ ma privi della molecola di superficie CD28 (CD4+ CD28 null) [10,11]. Queste cellule producono notevoli quantità di citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , interleuchina-1, interleuchina-6, interferone- $\gamma$ ) e infiltrano le placche aterosclerotiche determinandone l'instabilità e la rottura. Le citochine infiammatorie stesse e soprattutto il TNF- $\alpha$  inducono un blocco della produzione di ossido nitrico endoteliale, con conseguente vasocostrizione ed effetti protrombotici [12-14]. Il TNF- $\alpha$  e l'interleuchina-6 determinano, inoltre, un aumento nella produzione di proteina C reattiva (PCR) e fibrinogeno da parte del fegato: alti livelli di PCR sono stati associati alla sindrome coronarica acuta e alla rottura di placca [15]. La PCR, infatti, non è solo un reattante della fase acuta, privo di poteri patogeni: essa stessa è un agente patogeno, intervenendo nella produzione del fattore chemiotattico dei monociti (MCP-1) e incrementando la produzione di endotelina-1, potente vasocostrittore, e l'espressione delle molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1) [11].

È stato altresì ampiamente dimostrato che in corso di malattie croniche infiammatorie si verifica un'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (*Low-Density Lipoproteins*, LDL; OxLDL), che sembra giocare un ruolo importante nella genesi delle lesioni aterosclerotiche [16]. Gli stessi anticorpi anti-beta-2-glicoproteina-1 sono un fattore rilevante nella genesi dell'aterosclerosi nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anche attraverso una facilitazione e accelerazione dell'entrata delle OxLDL all'interno dei macrofagi [17].



**Figura 3** Meccanismi patogenetici che innescano una disfunzione endoteliale nell'artrite reumatoide

Da molti anni si è ipotizzato che l'aterosclerosi possa avere anche una genesi infettiva. Alcune osservazioni confermano che agenti infettivi partecipano direttamente alla rottura della placca [18]. I più coinvolti nell'innescamento del processo aterosclerotico sembrano essere *Clamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori* e i virus influenzali. Si è ammesso che possa esservi una risposta immunitaria crociata tra antigeni posti sulla superficie di organismi patogeni e le cellule endoteliali stesse. L'attivazione delle cellule endoteliali determinerebbe un reclutamento di cellule proinfiammatorie, un'attivazione delle molecole (ICAM-1, VCAM-1) che promuovono l'adesione dei monociti e un'iperproduzione di citochine infiammatorie con innescamento della disfunzione endoteliale [10,11]. In tal senso, la mai confermata ipotesi di una genesi infettiva dell'AR troverebbe un sostegno in questo percorso comune nella via dell'aterosclerosi.

Un altro meccanismo che vede direttamente coinvolte le cellule endoteliali nel determinismo dell'aterosclerosi è stato recentemente individuato nell'omeostasi tra i processi di danno e riparazione a livello della parete vascolare. Grande importanza, in proposito, è stata attribuita alle cellule endoteliali progenitrici, le quali sono essenziali per il normale processo di rivascolarizzazione dopo un danno vascolare [1,19] e di riparazione della parete vascolare [20-22]. Recenti studi [23,24] hanno dimostrato una deplezione delle cellule endoteliali progenitrici in pazienti con AR e un conseguente aumento del rischio CV. Anticorpi anti-cellule endoteliali sembrano, inoltre, svolgere un ruolo importante nell'indurre disfunzione endoteliale e uno stato proinfiammatorio e protrombotico [25-27].

Un meccanismo comune tra aterosclerosi e malattie autoimmuni infiammatorie è l'aumento del CD40, ligando che determina un'attivazione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali, con conseguente adesione delle piastrine e formazione del trombo [28].

Si è visto come i tradizionali fattori di rischio CV non svolgano un ruolo peculiare nel determinismo dell'aterosclerosi in corso di AR. Un discorso a parte merita, però, il fumo di sigaretta. È ormai accertato che pazienti fumatori hanno un rischio maggiore di ammalarsi di AR, anche nella forma più aggressiva [29,30]. Allo stesso tempo, soggetti con AR e fumatori hanno un rischio maggiore di aterosclerosi accelerata. Non è ancora completamente chiarito se il fumo di sigaretta sia un fattore di rischio indipendente per AR, come lo è per l'aterosclerosi. La possibilità che sia l'aterosclerosi sia l'AR abbiano nel fumo un possibile meccanismo patogenetico comune, se confermata, aprirebbe una serie di interessanti argomenti speculativi.

Altrettanto interessante è il ruolo dello "stress" nella genesi sia dell'AR sia dell'aterosclerosi. È noto che il sistema dello stress interagisce con il sistema immunitario. È stato recentemente dimostrato che persone sottoposte a prolungati e severi stress vanno incontro a un'aterosclerosi accelerata, a obesità, a diabete e a un maggior rischio CV, per un aumento delle citochine infiammatorie [31]. L'osservazione che un'AR spesso insorge dopo uno stress psicoso-

ziale intenso induce a ipotizzare che anche questo fattore possa rappresentare un ponte tra la malattia reumatica autoimmune e l'aterosclerosi.

## Conclusioni

Senza dubbio il capitolo della patogenesi dell'aterosclerosi è ancora in parte da scrivere. L'infiammazione sembra comunque giocare un ruolo di primo piano attraverso molteplici meccanismi intrinsecamente collegati e il cui percorso ha come comune meta finale il danno endoteliale, attraverso una primitiva disfunzione endoteliale.

## Bibliografia

- [1] Van Leuven SI, Kastelein JJ, Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus* 2006;15(3):117-21.
- [2] Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2331-7.
- [3] 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(12):2737-45.
- [4] Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):281-92.
- [5] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1):8-17.
- [6] Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31(6):355-60.
- [7] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004;3(4):301-4.
- [8] Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100(21):2124-6.
- [9] Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest* 1996;97(9):2027-37.
- [10] Bartoloni Bocci E, Delle Monache F, Cesarotti M, Angrisani C, Gerli R. Recenti vedute sulla patogenesi del danno cardiovascolare associato all'artrite reumatoide. *Recenti Progressi Medicina* 2005;96(2):65-9.
- [11] Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5(5):331-7.
- [12] Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993;73(1):205-9.
- [13] Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, Saitoh S, Satoh M, Hiramori K. Effects of tumor necrosis factor-alpha on basal and stimulated endothelium-dependent vasomotion in human resistance vessel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(4):487-92.
- [14] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial

- cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399(6736):601-5.
- [15] Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):997-1002.
- [16] Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* 2004;110(17):2552-8.
- [17] Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(2):99-106.
- [18] Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;5(3):195-201.
- [19] Kaplan MJ. Patologia cardiovascolare nell'artrite reumatoide. *Curr Opin Rheumatol (Italian Ed)* 2006;1(2):39-47.
- [20] Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(1):195-9.
- [21] Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005;111(22):2981-7.
- [22] Urbich C, Dimmeler S. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Kidney Int* 2005;67(5):1672-6.
- [23] Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005;111(2):204-11.
- [24] Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Passauer J. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):157-63.
- [25] Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(2):355-62.
- [26] George J, Meroni PL, Gilburd B, Raschi E, Harats D, Shoenfeld Y. Anti-endothelial cell antibodies in patients with coronary atherosclerosis. *Immunol Lett* 2000;73(1):23-7.
- [27] Faulk WP, Rose M, Meroni PL, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. *Hum Immunol* 1999;60(9):826-32.
- [28] Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Invest* 1996;98(3):826-37.
- [29] Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:281-90.
- [30] Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2005;14(9):679-82.
- [31] Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2007;167(2):174-81.