

Artrite Reumatoide ed Aterosclerosi Accelerata: ruolo dei farmaci TNF- α bloccanti nella prevenzione del danno vascolare intinale.

Dott. Bruno Laganà e Dott. Flavia Del Porto.

Cattedra ed U.O.C di Allergologia, Immunologia Clinica e Reumatologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Roma "La Sapienza", Azienda Ospedaliera Sant'Andrea.

Direttore Prof. Raffaele D'Amelio

L'aterosclerosi (ATS) è una malattia a patogenesi multifattoriale caratterizzata dall'accumulo di lipidi a livello della parete vasale e gravata da un alto rischio di complicanze atero-trombotiche. La familiarità per ATS supporta l'ipotesi di un condizionamento genetico su cui successivamente agiscono numerosi fattori di rischio ambientali. Tra questi i più noti sono l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità, il diabete mellito, il fumo di sigaretta, la sedentarietà, ma anche la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) e l'aumento dei livelli plasmatici dell'omocisteina (Hcy). L'aterosclerosi può essere a tutti gli effetti considerata una malattia a patogenesi immuno-infiammatoria in cui l'attivazione della cellula endoteliale riveste un ruolo fondamentale: il danno endoteliale ossidativo, infatti, crea il substrato adatto all'avviamento del processo flogistico, induce uno stato protrombotico ed altera i meccanismi di controllo del tono vasale (1).

Un contributo fondamentale nella patogenesi dell'ATS è dato dalla modificazione ossidativa delle LDL che avviene nelle fasi più precoci della malattia e causa l'attivazione della cellula endoteliale. Durante il processo di ossidazione vengono rilasciati numerosi prodotti intermedi tossici tra i quali ossisteroli, lisofosfatidilcolina ed altri fosfolipidi modificati che contribuiscono direttamente al danno dell'endotelio e vengono prodotti neoantigeni. La formazione di neoantigeni stimola sia la risposta umorale che quella cellulo-mediata: da una parte vengono prodotti anticorpi specifici e si formano immunocomplessi, dall'altra viene indotta la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T CD4+ .

Il danno endoteliale, la produzione di anticorpi, la formazione di immunocomplessi, l'attivazione del complemento, il rilascio di citochine, la liberazione di neoantigeni, il richiamo per chemiotassi dei polimorfonucleati, dei monociti e dei linfociti T sono responsabili del danno flogistico intimale precoce. Man mano che il processo infiammatorio procede viene indotta una risposta cellulomediata antigene specifica HLA-DR dipendente. La progressione del processo flogistico e l'attivazione dei monociti-macrofagi provocano l'ulteriore rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-1, TNF- α e M-CSF e il richiamo per chemiotassi di linfociti T attivati. Viene inoltre stimolata la trascrizione del recettore per le LDL ed incrementato il legame dei lipidi alla cellula endoteliale. I monociti attivati accrescono la quota di LDL ossidate (Ox-LDL) (2).

La risposta immuno-infiammatoria crea, in questo modo, un circolo vizioso che è responsabile della rapida progressione della lesione intimale. Il successivo richiamo di cellule muscolari lisce, la differenziazione dei fibroblasti e la neoangiogenesi determinano il consolidamento della lesione aterosclerotica. La rottura della placca e la formazione del trombo sono gli eventi determinanti la manifestazione clinica. Anche la stabilità della placca è correlata al sistema immunitario ed alle citochine (3).

Nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) è documentato un aumento del rischio cardiovascolare di circa 5 volte rispetto alla popolazione di controllo (4); in questi soggetti, infatti, l'attivazione della cellula endoteliale, l'infiammazione ed il rilascio di citochine sono precoci e costituiscono il substrato alterato sul quale si innesca precocemente il processo aterosclerotico. La terapia corticosteroidica e gli immunosoppressori contribuiscono, inoltre, ad incrementare i fattori di rischio considerati "classici" per ATS (dislipidemia, diabete, ipertensione, obesità, fumo, sedentarietà, iperomocisteinemia) (5-6-7). Nei pazienti con AR, infatti, è stato documentato un aumento significativo dell'intima media thickness (IMT), indice ecografico di aterosclerosi subclinica, rispetto a controlli sani comparabili per età e sesso, prevalentemente correlato all'attività di malattia (8-9). Durante il processo infiammatorio vengono rilasciate elevate quantità di citochine:

tra queste il TNF- α gioca un ruolo chiave sia nella patogenesi del danno articolare che di quello endoteliale nell' AR, ma anche nell'ATS (10-11).

Sulla base di tutti questi presupposti è stato ipotizzato un effetto terapeutico dei farmaci ad azione inibitoria del TNF- α non solo sul decorso dell'AR, ma anche nella prevenzione del danno aterosclerotico. Studi recenti hanno documentato un miglioramento del profilo lipidico e della vasodilatazione brachiale endotelio-dipendente in pazienti trattati con antagonisti del TNF- α suggerendo un effetto protettivo sul rischio aterosclerotico prevalentemente correlato alla riduzione della flogosi sistemica (12-13-14).

BIBLIOGRAFIA

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
2. [Weissberg PL](#), [Bennett MR](#). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1928-9.
3. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
4. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307
5. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extrarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46:862-873
6. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31-5.
7. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003; 170:177-180.
8. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1714-9.
9. (5) Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.
10. Warrington KJ. Anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? *Arthritis Rheum* 2004; 51:309-310.
11. Yoshizumi M, Fujita Y, Suzaki Y et al: Ebselen inhibits tumor necrosis factor- α -induced c-jun N-terminal kinase activation and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Ex Cell res* 2004; 292: 1-10.
12. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stanlenhoef AF, van Riel PL, Barerra P. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303-5.
13. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al: Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106:2184-2187.

14. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia Castelo A et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 447-450.