

Comorbidità nelle patologie reumatiche

Fabrizio Cantini

U.O. Medicina II-Reumatologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Le malattie reumatiche possono essere suddivise in: a) reumatismi non associati ad attivazione infiammatoria sistemica; b) reumatismi caratterizzati da un'attivazione infiammatoria sistemica immuno-mediata (Tab. I).

Molte delle evidenze relative alle comorbidità in corso di reumatismi infiammatori derivano da studi su pazienti con artrite reumatoide (AR). In questo lavoro verranno trattate le più importanti comorbidità in corso di AR, quali le malattie cardiovascolari, le infezioni e la patologia neoplastica.

Artrite reumatoide e comorbidità cardiovascolare

Gli studi di popolazione hanno dimostrato che nei pazienti con AR si ha una riduzione dell'aspettativa di vita di 8-12 anni rispetto ai soggetti non affetti. Come riportato nella Tabella II, le principali

cause di morte sono rappresentate dalle malattie cardiovascolari, dalle infezioni e dai tumori maligni ¹.

TABELLA II
Cause di mortalità in pazienti con artrite reumatoide.

Malattie	Percentuale del totale
Infezioni	2%
Malignità	14%
Cardiovascolari	53%
Altre (gastrointestinali, renali ecc.)	31%

Da Wallberg-Jonsson et al. ¹.

La frequenza delle malattie cardiovascolari è significativamente più elevata nei pazienti con AR rispetto ai non affetti, e la malattia di per sé costituisce un fattore di rischio per l'affermarsi delle lesioni aterosclerotiche indipendentemente dai fattori di rischio classici. Tra le malattie cardiovascolari, la cardiopatia ischemica è la più frequente ed è contrassegnata da aspetti clinici più gravi rispetto ai soggetti non affetti da AR. La spiegazione del legame tra AR e malattie cardiovascolari risiede nel fatto che la patologia reumatica si associa ad accelerata aterosclerosi. Nei pazienti con AR, infatti, è stato dimostrato che le alterazioni più precoci dell'aterosclerosi, quali la disfunzione endoteliale, l'ispessimento dell'intima-media e la frequenza di placche a livello carotideo sono significativamente più frequenti e precoci rispetto alla popolazione generale comparata per età, sesso e fattori di rischio classici ² (Fig. 1).

Nel corso degli ultimi 10 anni si è andata consolidando l'evidenza scientifica relativa al ruolo primario svolto dalla flogosi cronica

TABELLA I
Reumatismi con attivazione infiammatoria sistemica immunomediata.

Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> Artrite reumatoide classica Sindrome di Felty Reumatismo palindromico Malattia di Still dell'adulto
Spondiloartriti	<ul style="list-style-type: none"> Spondilite anchilosante Spondiloartrite psoriasica Artrite reattiva Spondiloartrite associata a morbo di Crohn e colite ulcerosa Spondiloartriti indifferenziate Uveiti B27-correlate Insufficienza aortica e blocco A-V in B27 positivi
Connettiviti	<ul style="list-style-type: none"> Lupus eritematoso sistemico Sclerosi sistemica Sindrome di Sjögren Polimiosite-dermatomiosite Connettivite mista Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
Vasculiti	<ul style="list-style-type: none"> Arterite giganto-cellulare Malattia di Takayasu Poliarterite nodosa Granulomatosi di Wegener Sindrome di Churg-Strauss Poliangiite microscopica Vasculite da ipersensibilità Porpora di Schonlein-Henoch Crioglobulinemia mista Malattia di Behçet Angioiti primarie del sistema nervoso centrale
Altre condizioni	<ul style="list-style-type: none"> Policondrite ricorrente Sindrome di Cogan

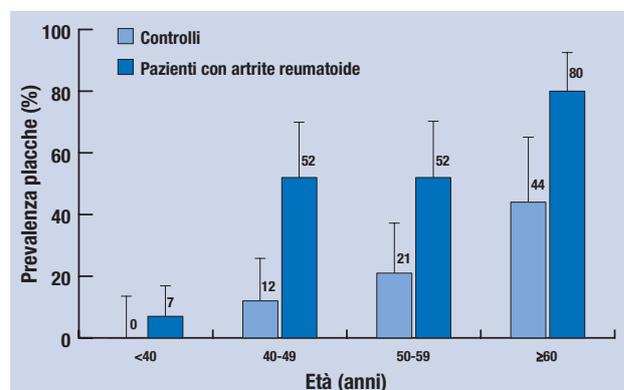


Figura 1

Prevalenza di placca aterosclerotica nei controlli e in pazienti con artrite reumatoide, suddivisi per età. La figura evidenzia che nei pazienti con artrite reumatoide la frequenza di placche arteriosclerotiche carotidee è significativamente più alta per ogni classe di età rispetto ai controlli non affetti (da Roman et al. ²).

nel determinismo delle lesioni aterosclerotiche. L'AR ne rappresenta la condizione paradigmatica³. Infatti, è dimostrato che l'aterosclerosi è riconducibile a un processo infiammatorio della parete arteriosa e le cellule dell'immunità implicate, con la relativa produzione citochinica, sono assai simili a quelle implicate nel processo infiammatorio della AR. Tra le citochine, il *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α gioca un ruolo importante ed è aumentato in entrambe le condizioni. L'attivazione infiammatoria insita nella AR facilita l'affermarsi delle lesioni aterosclerotiche, ed è dimostrata la diretta correlazione tra severità del processo infiammatorio espresso dai valori di proteina C reattiva e aterogenesi accelerata². Gli elevati livelli circolanti di TNF- α in corso di AR esercitano l'effetto pro-aterogeno attraverso l'effetto pro-infiammatorio sulla parete arteriosa e con meccanismo indiretto legato al ruolo svolto da questa citochina nell'affermarsi della sindrome metabolica⁴. Il TNF- α , infatti, induce aumento dei trigliceridi, produzione di acidi grassi liberi, riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) e aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL), riduzione dell'effetto scavenger delle HDL sulla parete arteriosa e sviluppo dell'insulinoresistenza. Il TNF- α , inoltre, stimola un alterato rilascio di adipocitochine quali la leptina e la resistina, che a loro volta inducono l'ulteriore produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario. L'effetto finale è un'ulteriore amplificazione della cascata infiammatoria con induzione della disfunzione endoteliale per inibizione del rilascio di nitrossido parietale e di insulinoresistenza.

Per quanto detto, era ipotizzabile che la terapia con farmaci anti TNF- α potesse avere ripercussioni positive sulle complicanze vascolari e sulla mortalità. Le prime conferme giungono dai dati del registro svedese e inglese, che dimostrano una significativa riduzione di incidenza degli eventi cardiovascolari ischemici e della mortalità nei pazienti con AR trattati con anti TNF- α rispetto ai non trattati.

Artrite reumatoidee infezioni

In uno studio recente su 609 pazienti con AR, seguiti per un periodo medio di 12,7 anni, è stata riscontrata una frequenza di infezioni quasi doppia rispetto ai soggetti di controllo⁵. La maggiore frequenza di infezioni nei pazienti con AR può essere imputata alla malattia stessa, per l'alterata funzione del sistema immune e per altri fattori come la ridotta mobilitazione o la presenza di lesioni cutanee. Le sedi più frequenti di infezione sono a livello del sistema osteo-articolare, cute, tessuti molli e tratto respiratorio. Contribuiscono ad aumentare il rischio infettivo le terapie con immunosoppressori. Tra i farmaci comunemente prescritti, il methotrexate (MTX) sembra aumentare lievemente il rischio di infezioni. Risultati contrastanti emergono dalla letteratura circa il ruolo favorente le infezioni esercitato dai farmaci anti TNF- α . In sintesi, i dati recentemente pubblicati del registro inglese e di due database statunitensi sembrano indicare una maggiore frequenza di infezioni minori nei pazienti in trattamento con anti TNF- α rispetto a quelli trattati con altri farmaci di fondo, mentre non è stata osservata una maggiore frequenza di infezioni batteriche severe richiedenti ospedalizzazione.

Un problema a parte è rappresentato dalla possibile riattivazione di infezione tubercolare latente. Il TNF- α ha un ruolo centrale nella risposta dell'ospite nei confronti dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, contribuendo alla formazione e al mantenimento dell'integrità del granuloma nel corso dell'infezione⁶.

L'allarme "tubercolosi" in pazienti trattati con anti TNF- α è stato divulgato quando l'analisi dei dati post marketing evidenziò, nel

periodo compreso tra l'agosto 1998 e l'agosto 2002, 86 casi cumulativi di tubercolosi su 233.547 pazienti in trattamento con infliximab negli Stati Uniti e 191 casi su 132.000 pazienti trattati in altri paesi, con un tasso di incidenza superiore all'atteso. Conseguentemente sono state formulate delle raccomandazioni per la selezione dei pazienti quali l'esecuzione di test alla tubercolina, il QuantiFERON test (più recentemente) e la radiografia del torace. L'attuazione di queste procedure ha praticamente azzerato il rischio di riattivazione tubercolare. Per etanercept sembra dimostrata l'assenza di lisi cellulare come fattore predisponente alle infezioni. A conferma, in un recente studio su 48 pazienti tubercolino-positivi trattati con etanercept non si sono osservati casi di riattivazione tubercolare durante un follow-up medio di oltre 17 mesi⁷.

Artrite reumatoide e neoplasie maligne

È di difficile interpretazione se l'AR costituisca fattore di rischio per lo sviluppo di tumori solidi e linfomopatie maligne, poiché non è sempre agevole distinguere quanto la malattia di per sé o le terapie impiegate per il suo trattamento esponano a un aumentato rischio di insorgenza di neoplasie maligne.

In sintesi, i dati della letteratura permettono di affermare che l'AR di per sé non si associa a un aumentato rischio di tumori solidi. Diverso è il discorso a proposito del rischio di insorgenza di linfomi.

Studi di coorte e caso-controllo hanno permesso di trarre le conclusioni seguenti:

- vi è una maggiore frequenza di linfomi Hodgkin e non Hodgkin in pazienti con AR, con un rischio relativo compreso tra 1,5 e 4;
- il rischio di linfoma è correlato con il grado di severità di malattia;
- tra i non Hodgkin, il linfoma B a grandi cellule è significativamente più frequente e il rischio di insorgenza è correlato con la severità del carico infiammatorio associato alla AR⁸.

Il ruolo favorente l'insorgenza di malignità svolto dalle terapie impiegate per il trattamento dell'AR costituisce una problematica dibattuta da molti anni, che alla luce di recenti pubblicazioni mantiene una stringente attualità. Nel corso degli anni '90 è stato ampiamente discusso il ruolo esercitato dal MTX nell'insorgenza di neoplasie maligne, in particolare i linfomi. L'evidenza scientifica al riguardo permette di affermare che il farmaco, alle dosi di 10-15 mg/settimana impiegate in reumatologia, è sicuro e non espone a maggior rischio di malignità.

I dati provenienti dai registri nazionali svedese e inglese e da database statunitensi permettono di affermare che i farmaci anti TNF- α non aumentano il rischio di linfoma^{9,10}.

Una recente metanalisi degli studi controllati sull'efficacia e tollerabilità dei farmaci anti TNF- α infliximab e adalimumab ha evidenziato un significativo aumento dei tumori solidi in pazienti con artrite reumatoide¹¹.

Recentemente abbiamo analizzato i 35 trial clinici controllati sull'efficacia e tollerabilità di infliximab, etanercept e adalimumab in pazienti con AR, artrite psoriasica e spondilite anchilosante con lo scopo di valutare la frequenza delle neoplasie maligne e l'intervallo di tempo intercorso tra l'inizio della terapia e la diagnosi di malignità¹². Sono state osservate 73 neoplasie maligne in un totale di 11.464 pazienti arruolati. Di queste, 56 (0,72%) erano insorte nei 7741 pazienti trattati con anti TNF- α e 17 (0,40%) nei 3723 pazienti del braccio placebo, con differenza statisticamente non significativa.

L'analisi separata dei trial relativi ai 3 farmaci non ha evidenziato differenze significative nell'insorgenza di neoplasie maligne tra bracci di trattamento attivo e bracci di controllo.

L'accurata revisione delle metodiche impiegate nei suddetti trial clinici ha offerto l'opportunità per alcune considerazioni:

- la constatazione che 72 su 73 malignità sono insorte nei trial condotti su pazienti con AR suggerisce che la patologia di base di per sé costituisce fattore di rischio;
- nei trial non vi sono informazioni sufficienti a capire se le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che ricevevano trattamento attivo o placebo erano comparabili relativamente a fattori di rischio per il cancro pre-esistenti quali il fumo di sigaretta, il precedente uso di farmaci citotossici, i trattamenti radioterapici ecc.;
- l'insorgenza di una leucemia mieloide acuta in un paziente noto per essere affetto da sindrome mielodisplastica prima dell'ingresso nello studio, e il caso di linfoma in un paziente che prima dell'arruolamento aveva anamnesi positiva per anoressia, febbre, calo ponderale e sudorazione notturna sollevano il dubbio di difetti metodologici relativi alle procedure di screening;
- a sostegno di quest'ultima considerazione è il rilievo che, sulla base dei dati a disposizione, 19 (26%) di 73 malignità, di cui 15 delle 56 (26,8%) nel braccio di trattamento attivo e 4 delle 17 (23,5%) nel braccio placebo, erano insorte entro le 12 settimane dall'arruolamento nello studio; pur tenendo in considerazione la bizzarra patobiologia del cancro, questi dati sembrano indicare che almeno una parte delle malignità era presente prima dell'arruolamento;
- inoltre, 13 delle 56 (23,2%) neoplasie in pazienti trattati con anti TNF- α e 5 delle 17 (29,4%) in quelli che ricevevano placebo erano carcinomi a cellule basali della cute, ma va sottolineato che la diagnosi di questo tumore non costituiva criterio di esclusione e pertanto i pazienti non erano stati opportunamente esaminati in proposito;
- pur essendo associata ad aumentato rischio di neoplasie estrogeno-dipendenti, la terapia sostitutiva ormonale nelle donne in menopausa non costituisce criterio di esclusione per l'arruolamento nei trial clinici con farmaci anti TNF- α ; in aggiunta, è raccomandata la contraccezione ormonale nelle donne fertili; è da rilevare che 7 delle 56 (12,5%) neoplasie nei pazienti in trattamento con anti TNF- α e 2 delle 17 (11,8%) in coloro che assumevano placebo erano cancri estrogeno-dipendenti (8 tumori maligni della mammella e 1 cancro endometriale).

Queste osservazioni suggeriscono che le procedure di screening adottate negli studi clinici sembrano inadeguate e necessitano di un approccio diagnostico più approfondito rispetto a quanto attualmente in uso: infatti, tanto negli studi controllati che nella pratica clinica costituisce motivo di esclusione dal trattamento l'anamnesi remota positiva per cancro o alla diagnosi di cancro in atto. Considerando che molte neoplasie solide sono caratterizzate da una lunga fase asintomatica, sono necessarie procedure aggiuntive per valutare la presenza di neoplasie occulte prima del trattamento con anti TNF- α .

Bibliografia

- 1 Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden*. J Rheumatol 1997;24:445-51.
- 2 Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al.

Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006;144:249-56.

- 3 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. *Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis*. Semin Arthritis Rheum 2005;35:8-17.
- 4 Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. *The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk*. J Lipid Res 2007;48:751-62.
- 5 Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. *Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study*. Arthritis Rheum 2002;46:87-93.
- 6 Papadakis KA, Targan SR. *Tumor necrosis factor: biology and therapeutic implications*. Gastroenterology 2000;119:1148-57.
- 7 Manadan AM, Joyce K, Sequeira W, Block JA. *Etanercept therapy in patients with a positive tuberculin skin test*. Clin Exp Rheumatol 2007;25:743-5.
- 8 Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. *Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2006;54:692-701.
- 9 Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. *Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists*. Ann Rheum Dis. 2005;64:1414-20.
- 10 Wolfe F, Michaud K. *The effect of methotrexate and anti tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation*. Arthritis Rheum 2007;56:1433-9.
- 11 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. *Anti TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies*. JAMA 2006;295:2275-85.
- 12 Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Salvarani C, Olivieri I, Lally EV. *Anti TNF- α therapy and malignancies: is there a need for more comprehensive screening procedures?* Ann Rheum Dis (in press).

KEY MESSAGES

- L'attivazione infiammatoria sistemica che è propria dei reumatismi infiammatori costituisce la base fisiopatologica per l'affermarsi di comorbidità.
- Le comorbidità più frequenti e importanti sono l'accelerata arteriosclerosi e le patologie cardiovascolari, le infezioni e le neoplasie.
- Vi è una stringente evidenza che i reumatismi infiammatori, di cui il paradigma è rappresentato dall'artrite reumatoide, costituiscono fattore di rischio indipendente da quelli classici per lo sviluppo della arteriosclerosi e delle sue complicanze cardiovascolari.
- I reumatismi infiammatori espongono a un maggior rischio infettivo, indipendentemente dalle terapie assunte dai pazienti, che a loro volta costituiscono elemento di rischio aggiuntivo.
- Per l'artrite reumatoide è dimostrato un maggiore rischio per lo sviluppo di linfomi, in particolare il linfoma B a grandi cellule.
- I farmaci anti TNF- α , di recente impiego, non si associano ad aumentato rischio neoplastico, ma si renderanno necessarie procedure di selezione più accurate dei pazienti da trattare.
- Etanercept si distingue per un rassicurante profilo di sicurezza d'impiego nei confronti del rischio infettivo e di riattivazione tubercolare.