

Malattie autoimmuni e Patologia Cardiovascolare al Femminile

Massa, 8 Marzo
2018

Antonio
Tavoni
Francesca

Malattie Cardiovascolari (MCV)

- Rappresentano una crescente causa indiretta di perdita di produttività ed una delle principali cause di morte nel mondo.
- La WHO promuove una serie di strategie preventive su ampia scala al fine di migliorare l'outcome cardiovascolare.

Non è sufficiente agire sui FdR CV tradizionali
(e.g. fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, aterosclerosi...)

L'attenzione deve essere rivolta anche ad *items* specifici,
quali il coinvolgimento CV nelle
Malattie Autoimmuni Sistemiche (MAS).

Malattie Autoimmuni Sistemiche (MAS)

- Interessano circa il **5%** della popolazione mondiale, di cui circa il **78%** sono donne;
 - Un piccolo numero è più frequente nel sesso M (*i.e.* spondiloartropatie)
- Le donne hanno un rischio **2.7** volte maggiore degli uomini di sviluppare una malattia autoimmune;
- **4°** causa di disabilità nel sesso femminile;
- Maggior rischio di **poliautoimmunità** nelle donne.

Età d'esordio ed **attività di malattia** influenzate dal genere

Nella donna l'esordio è tipicamente in età fertile, nell'uomo spesso è più tardivo anche se associato ad una maggior presenza di complicanze

MCV nelle MAS

- ❖ Le MCV rappresentano una delle principali cause di morte nei pazienti con MAS (e.g. 40-50% in AR)
- ❖ insorgono in **età più precoce** rispetto alla popolazione generale;
- ❖ sono spesso **asintomatiche** (almeno nelle fasi iniziali);
- ❖ Maggior prevalenza di coronaropatia e **maggior rischio** di svilupparla rispetto alla popolazione generale.
- ❖ **Spesso angiografia negativa**, ma frequente riscontro di una riserva di flusso coronarico significativamente ridotta



B.H. Hahn et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: role of inflammation and dyslipidemia. *J. Autoimmune* (28) 2007; (S. Manzi et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with SLE: comparison with the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.* 145 (5) 1997); (M. Turiel et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 9 (6) 2010)

MCV nelle MAS

- ❖ l'aumentato rischio di cardiovascolare nei pazienti con MAS **non** viene spiegato dai soli **FdR CV tradizionali**
- ❖ implicazione di **FdR malattia-specifici** (e.g. flogosi cronica, durata e attività di malattia, effetti della terapia immunosoppressiva)

Diagnosi e Trattamento precoci

B.H. Hahn et al.. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: role of inflammation and dyslipidemia. J. Autoimmune (28) 2007

Le MCV nelle Donne con MAS

- Le MCV si verificano più frequentemente nelle donne con MAS rispetto alla popolazione femminile non affetta.
- Esistono importanti differenze di genere sia nel sistema cardiovascolare sia nel sistema immunitario
- La realizzazione di queste differenze è legata a diversi fattori:

Genetica

Ormoni
Sessuali

Ambiente

J110

O.L. Quintero et al. / Journal of Autoimmunity 38 (2012) 1109–1119

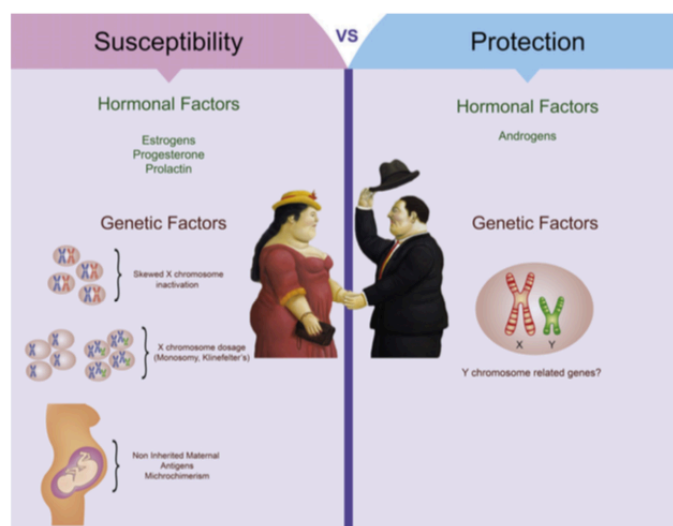


Fig. 1. Gender related factors influencing the development of autoimmune diseases (ADs). Main factors explaining the higher prevalence of several ADs in women include hormonal factors, since estrogens and prolactin are immune stimulants while androgens are immune suppressors. Genetic factors include: 1.) Skewed X chromosome inactivation, a potential mechanism whereby X-linked self-antigens may escape presentation in the thymus or peripheral sites that are involved in tolerance induction; 2.) X chromosome dosage; 3.) X monosomy; through the generation of autoreactive T cells that are not exposed to self-antigens encoded by one of the two X chromosomes; and 4.) Klinefelter's syndrome; incidence of SLE is higher in XXY males; 5.) Non-inherited maternal antigens (NIMAs) acting as modulators of the immune repertoire; 6.) Microchimerism: microchimeric cells might be targeted as foreign cells they could be implicated in the pathogenesis of ADs and 5.) Although genetic protective associations of genes in the Y chromosome have not been found in humans, rodent models suggest that unexplored regions or genes in the Y chromosome may play a role in the protection of men to the most relevant ADs.

Il Ruolo degli Ormoni Sessuali nella Normale Fisiologia CV

♣ **Recettori per gli estrogeni** (ER-alfa, ER-beta) sono espressi a livello di cellule endoteliali vascolari, cellule muscolari lisce dei vasi, fibroblasti cardiaci e cardiomiociti.

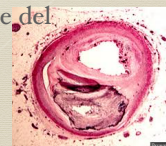
Questi recettori sono in *maggior numero nella donna e si riducono con l'età e la menopausa.*

♣ **ER-alfa:** protezione dal danno vascolare e dall'aterosclerosi.

♣ **ER-beta:** regolazione del tono arterioso e della pressione arteriosa.

♣ **Recettori per gli androgeni** si trovano su macrofagi, sono maggiormente espressi negli uomini e sono implicati nell'infarcimento lipidico con la formazione di *foam cells*.

♣ Gli estrogeni prevengono l'infarcimento lipidico dei macrofagi riducendo l'espressione del recettore *scavenger* per le LDL.



C.N. Bairey Merz, V. Regitz-Zagrosek. The case for sex- and gender-specific medicine. JAMA Intern. Med. 174 (8) 2014

Il Ruolo degli Ormoni Sessuali nel Sistema Immunitario

Gli ormoni sessuali regolano il sistema immunitario sia in condizioni normali che patologiche.

- * **Estrogeni** → potenziamento delle risposte regolatorie **Th2** → attivazione di cellule **B(CD4+)** => **Ab** e **autoAb**
- * **Androgeni** → sviluppo **Th1** e attivazione dei **CD8+**



Le donne hanno tendenzialmente una maggior risposta immunitaria sia umorale che cellulo-mediata rispetto agli uomini.

La maggior reattività immunitaria del sesso femminile può predisporre allo sviluppo di MAS

Aterosclerosi come “malattia autoinfiammatoria”

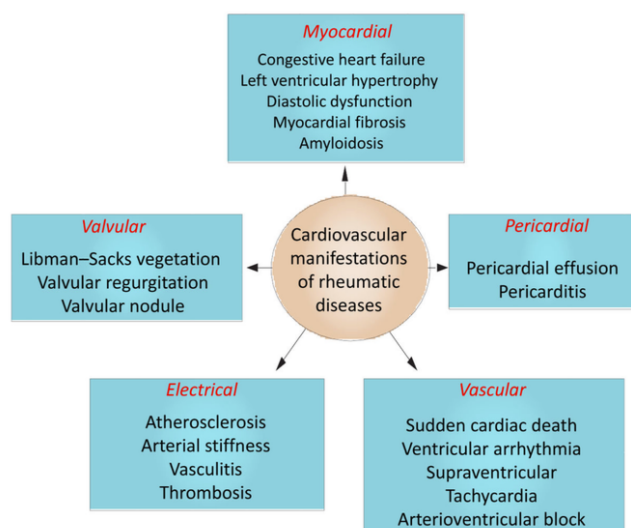
- L'**infiammazione** è il **principale FdR CV**, contribuendo all'insorgenza di aterosclerosi (ATS) e MCV nella popolazione generale.
- Già Virchow (1821-1902) aveva definito l'aterosclerosi come “*endoarterite cronica deformante*”.
- Citochine proinfiammatorie (e.g. IL6, TNFa):
 - Promuovono la **disfunzione endoteliale**, che causa una lesione vascolare sottostante che avvia l'aterogenesi.
 - Inducono altri **FdR CV** (dislipidemia, resistenza-insulinica, stress ossidativo...).

Aterosclerosi come “malattia autoinfiammatoria”

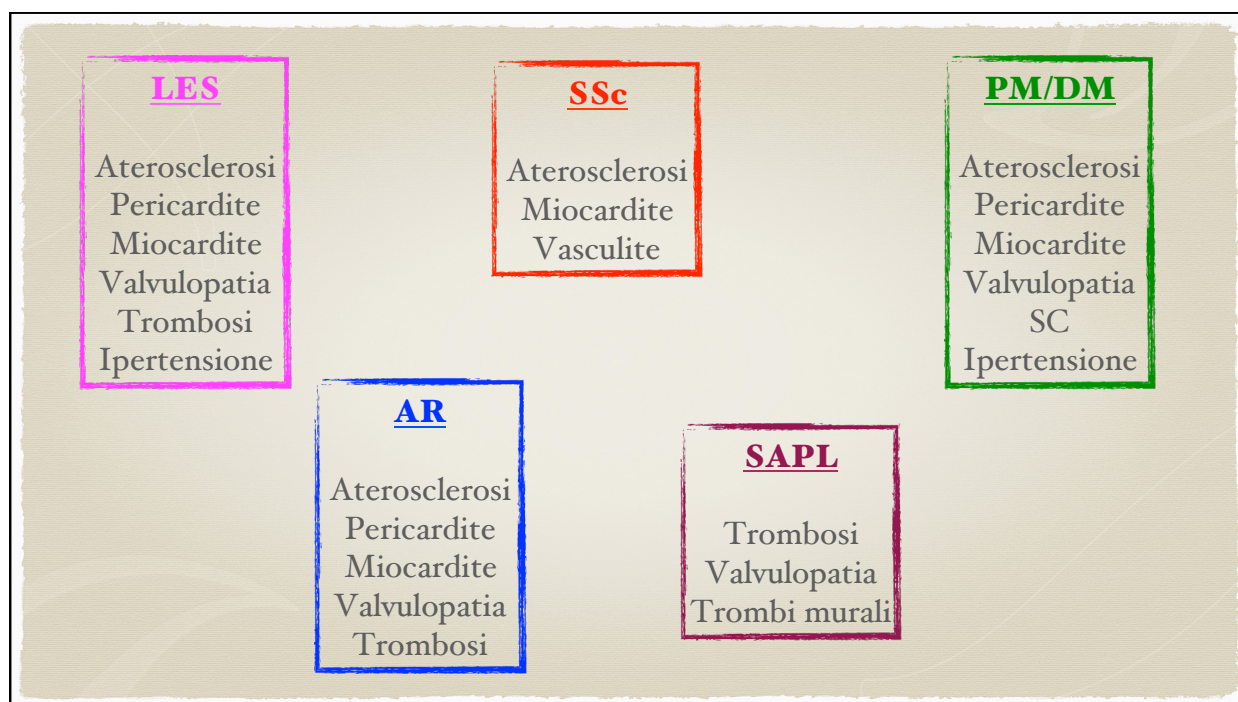
- La flogosi perivascolare e degli strati profondi dei vasi può essere coinvolta nella formazione e della destabilizzazione di placca o nella formazione di aneurismi aortici
- Infiltrati infiammatori nell'avventizia e nella media dei vasi sono **più frequenti ed estesi** in pazienti con MAS rispetto ai non affetti.
- La riduzione della flogosi mediante **terapia immunosoppressiva** riduce il rischio di MCV in pazienti con MAS, specialmente AR.

J.N. Wilcox, N.A. Scott. Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int. Cardiol.* (56) 1996; (F. Martinez-Valle et al. Aortic involvement in giant cell arteritis. *Autoimmun.Rev.* (9) 2010

Lo Spettro delle Manifestazioni CV nelle Malattie Autoimmuni



Prasad et al. Cardiohematology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015 March; 12(3): 168-176. doi:10.1038/nrcardio.2014.206.



MCV nell'Artrite Reumatoide

- Maggiore morbilità e mortalità CV rispetto alla popolazione generale → 30-50% delle morti.
- Frequente presenza di FdR CV tradizionali (e.g. ipertensione, dislipidemia), ma **l'AR stessa è un importante FdR CV**.
- I noduli reumatoidi potrebbero essere un fattore predisponente l'impegno cardiaco
Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 1999
- Riduzione del rischio CV con DMARDs e anti-TNFα.

- **MCV:** *principale* causa CV di morte
- **Valvulopatia:** *più frequente* rispetto alla popolazione generale (circa 30% dei pz, più frequentemente rigurgito mitralico), ma in genere *cl clinicamente silente*.
- **Cardiomiopatia:** aumentato rischio di disfunzione miocardica e SC (soprattutto nei pazienti FR-pos. Nicola PJ, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005). Possibile amiloidosi cardiaca (oggi più rara).
- **Pericardiopatia:** la pericardite è la manifestazione cardiaca *più frequente*, ma *raramente è clinicamente evidente*.
- **Anomalie elettrofisiologiche:** possibili aritmie. Fattori predisponenti: MCV, noduli reumatoidi, amiloidosi, cardiomiopatia.

MCV nel Lupus Eritematoso Sistemico

- ❖ La morte per causa cardiaca è la principale causa di morte "tardiva" nel LES ed è principalmente associata ad aterosclerosi prematura.
- ❖ Rischio di sviluppare ATS/CAD 4-8 volte maggiore dei controlli e non spiegato dai soli FdR CV tradizionali: **il LES stesso è un FdR**.

❖ **MCV** Nelle giovani donne il rischio di IMA è aumentato di 50 volte. La capacità di autoAb/ICs d'incrementare l'infiammazione ed innescare eventi tromboembolici può incrementare le CVD nelle donne affette da LES.

D. Fairweather et al. Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis. Expert Rev Clin Immunol 2012

- ❖ **Valvulopatia:** il LES è associato anche ad endocardite ed alla presenza di noduli valvolari, per lo più clinicamente silenti. Vegetazioni non batteriche, dette di **Libman-Sacks**, si riscontrano in > 60% pz; queste sono in genere univalvolari, piccole, più spesso sul lato atriale della valvola mitrale o aortica.
- ❖ **Cardiomiopatia:** miocardite rara, ma un'anomalia della funzione miocardica può essere multifattoriale e secondaria ad ischemia, (**coronarite**) ipertensione, insufficienza renale, valvulopatia o aterosclerosi.
- ❖ **Pericardiopatia:** pericardite e versamento pericardico sono le manifestazioni cardiache *più frequenti*. I pazienti tipicamente presentano dolore toracico, ma il *versamento pericardico è in genere scarso* ed non determina tamponamento cardiaco né compromissione emodinamica.
- ❖ **Anomalie elettrofisiologiche:** le più frequenti sono TS, FA, BESV. Aritmie SV sono spesso associate ad esacerbazioni del LES (responsive a CS) o miocardite. L'HCQ può determinare allungamento del QT e BS. Abs rivolti contro piccole RNPs citoplasmatiche hanno un aumentato rischio di BC e prolungamento del QT.

MCV nella S.me da Anticorpi anti-Fosfolipidi



- La SAPL è una patologia caratterizzata da uno stato protrombotico con elevata propensione a trombosi arteriosa e venosa ricorrente.
- Pazienti con SAPL hanno anche un'aumentato rischio di **ATS**, ma **non** un'aumentata probabilità di sviluppare FdR CV.
- La patogenesi dell'ATS è pertanto probabilmente legata a **FdR non-tradizionali**, come gli **stessi APL Abs**:
 - Diretta attività proinfiammatoria e protrombotica degli APL Abs sulle cellule endoteliali
 - Possibile cross-reazione degli APL Abs con le LDLox.

MCV nella Sindrome di Sjogren

- La reale incidenza di MCV nella SS non è ben nota.
- Alcuni studi hanno segnalato un'umentata prevalenza di **aterosclerosi subclinica** rispetto ai controlli.
- Possibile associazione tra anti-Ro/SSA ed ATS subclinica: ruolo degli autoAbs nella progressione di malattia?

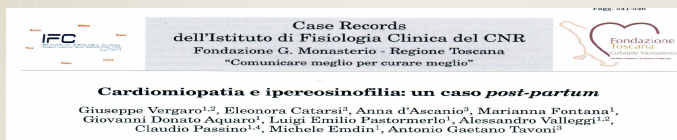
D. Fairweather et al. Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis. Expert Rev Clin Immunol 2012

MCV nella Sclerosi Sistemica

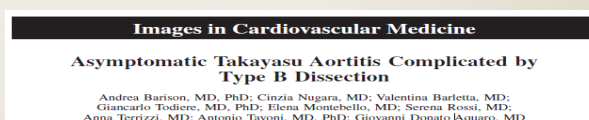
- Circa 1/3 delle morti dovute a CVD.
 - Per lo più **aterosclerosi**, più raramente vasculite o miocardite.
 - Studi recenti hanno indicato la SSc come un **FdR indipendente per calcificazione coronarica**
D. Fairweather et al. Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis. Expert Rev Clin Immunol 2012
 - Prognosi peggiore nei maschi (> miopatia infiammatoria, > pressione arteriosa polmonare, < ACA Abs).
- **Cardiomiopatia restrittiva**: la fibrosi miocardica può essere causata sia da vasospasmo coronarico sia da disfunzione ventricolare. Predispone ad anomalie elettriche (> 30% pz hanno un'aritmia SV)
 - **Ipertensione polmonare** conseguente ad impegno polmonare.
 - **Ipertensione ed ipertrofia VS** per impegno renale (raramente: **crisi renale sclerodermica**).
 - Anomalie cinetiche segmentali ed alterata riserva di flusso coronarico (anche con coronarie normali).
 - Impegno pericardico in studi autoptici, ma clinicamente raro.
 - Possibile fibrosi del NSA o delle branche di conduzione

MCV nelle Vasculiti Sistemiche

Miocardite nella Granulomatosi eosinofila con poliangiite



Aortite nella Takayasu



* Aortite nelle GCA

MCV nella Spondilite Anchilosante

- * La SpA è associata a patologia aortica e rigurgito aortico ed è caratterizzata da un severo ispessimento ed irrigidimento della valvola e della radice aortica, con una sua possibile dilatazione.
- * Di frequente riscontro un BAV di grado I



Take Home Message

- Le Malattie Cardiovascolari nella popolazione generale sono più frequenti nell'uomo, mentre le Malattie Autoimmuni prediligono il sesso femminile.
- Gli estrogeni hanno un'azione cardioprotettiva, ma possono portare ad un aumentato deposito di IC durante la patologia autoimmune.
- Diversi studi hanno confermato un aumentato rischio di MCV nelle MAS in entrambi i sessi: **la stessa MAS rappresenta un FdR CV**.
- Sono ancora pochi gli studi che hanno esaminato differenze di genere nell'interessamento CV nelle MAS.
- La donna affetta da MAS deve essere considerata una paziente a **maggior rischio CV** rispetto ad una non affetta di pari età.

Take Home Message

- L'aumentato rischio di MCV nelle pazienti affette da MAS richiede una **gestione appropriata**.
- Una **diagnosi precoce** ed una corretta aderenza alle **linee guida di prevenzione primaria** sono essenziali
- Un **trattamento precoce ed adeguato della MAS** (e.g. DMARD, anti-TNFa...) migliora anche la prognosi cardiologica a lungo termine.
- E' necessaria una maggior **collaborazione** tra specialisti di campi diversi al fine di creare un team multidisciplinare di esperti

