

ANNALI ITALIANI DI



ORGANO UFFICIALE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI MEDICINA INTERNA

Prevalenza del versamento pericardico in soggetti con artrite reumatoide: studio ecocardiografico

Salvatore Corrao, Libertino Sallì, Sabrina Arnone, Rosario Scaglione, Vincenzo Amato, Anna Licata,
Mariagrazia Cecala, Giuseppe Licata

Estratto da

VOLUME 9 - LUGLIO/SETTEMBRE 1994 - NUMERO 3



CEPI

Prevalenza del versamento pericardico in soggetti con artrite reumatoide: studio ecocardiografico

Salvatore Corrao, Liberto Sallì, Sabrina Amone, Rosario Scaglione, Vincenzo Amato, Anna Licata, Mariagrazia Cecala, Giuseppe Licata

We used echocardiography to determine the prevalence of pericardial effusion in rheumatoid arthritis (RA) patients without cardiac systems and compared our results to those obtained in a control group of age-matched subjects.

Thirty-six patients with RA (6 men, 30 women; mean age 51 ± 11 years) were selected from a patient population in treatment at our outpatient Rheumatology Clinic. None of the patients had any symptoms of cardiac disease, and all patients with signs and/or systems of extracardiac disease were excluded from the study. The control group consisted of 60 volunteers (mean age 51 ± 12 years) randomly selected from a larger group of subjects with neither symptoms, signs and/or clinical findings of extracardiac disease nor symptoms of cardiac disease.

Standard two-dimensional and M-mode echocardiography was carried out on all subjects.

In the RA patients, we found a high prevalence of pericardial involvement, especially minimal pericardial effusion. There was no statistically significant difference among subgroups of RA patients based on stage and duration of disease respectively. There was no correlation between pericardial involvement and inflammatory indexes or drug therapy.

The minimal pericardial effusion found in our patients could be caused by the extra-articular inflammatory process and might be one aspect of a more complex picture characterized by silent cardiac involvement.

The potential for symptomless pericardial alterations documented in our patients indicates that careful cardiac evaluation should be given high priority in the assessment and management of subjects with RA.

(Ann Ital Med Int 1994; 9: 146-149)

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica ad impronta flogistica^{1,2} che frequentemente si accompagna ad alterazioni cardiache³. La partecipazione di cuore e vasi al processo reumatico può avvenire in diversa misura e con varie espressioni anatomico-cliniche anche se le alterazioni cardiache presenti nei pazienti con AR sono state in passato confuse con quelle causate dalla febbre reumatica. In anni più recenti, la compromissione cardiaca in corso di AR è stata riconosciuta come entità patologica ben definita⁴⁻⁶, nonostante il fatto che i dati riguardanti il significato e la prevalenza di ogni singola alterazione rimangano ancora contrastanti. Descritta per la prima volta da Charcot⁷ più di 100 anni fa, la compromissione del pericardio assume particolare rilevanza fra le alterazioni cardiache che possono essere presenti nei soggetti con AR.

Per quanto riguarda la prevalenza di versamento pericardico nei pazienti affetti da AR, questo era stato già l'oggetto dei classici studi di Fingerman e Andrus⁸, Baggenstoss e Rosenberg⁹, Lebowitz¹⁰ e Kirk e Cosh¹¹ i quali rilevarono una frequenza significativa fino a valori del 50%.

I rilievi autoptici, appena riportati, hanno fornito informazioni solo in merito a quei pazienti sicuramente in uno stadio avanzato di malattia. Ai fini di valutare l'effettiva associazione esistente tra malattia reumatoide e compromissione pericardica, è peraltro necessario l'utilizzo di una metodica alternativa non cruenta, in grado di dare infor-

mazioni attendibili anche sui pazienti con malattia in fase iniziale e con minore compromissione dello stato generale. L'ecocardiografia può costituire un'adatta metodica non invasiva in grado di evidenziare le anomalie pericardiche con elevata sensibilità e specificità. I dati presenti in letteratura non sono però così concordi nell'affermare questa elevata frequenza di alterazioni pericardiche. Infatti mentre nel 1974 Bacon e Gibson¹² dimostrarono con valutazione ecocardiografica una prevalenza di alterazioni pericardiche del 50% in pazienti con AR associata a noduli reumatici, contro una prevalenza del 18% in pazienti con AR non nodulare, Mody et al.¹³ nel 1988 hanno rilevato la presenza di versamento pericardico in soli 6 pazienti su 100 esaminati.

L'obiettivo che ci siamo posti è stato quello di determinare con molta accuratezza la prevalenza del versamento pericardico, prevedendo la possibilità anche di un interessamento di piccola entità, in un gruppo di pazienti con AR in assenza di sintomi o segni clinici riferibili a malattie cardiache o ad altre malattie extracardiache.

Materiali e metodi

Casistica e procedure di studio

Abbiamo selezionato 36 pazienti (6 maschi, 30 femmine) di età media 51 ± 11 anni, fra tutti i soggetti afferenti all'ambulatorio di Reumatologia del nostro Istituto. Tutti i soggetti sono stati informati dello scopo dello studio e hanno dato il loro consenso.

Tutti i pazienti erano affetti da AR diagnosticata secondo i criteri, recentemente rivisti, dell'American Rheumatism

Cattedra di Patologia Medica I, Divisione di Medicina Interna, Università degli Studi di Palermo (Direttore: Prof. Giuseppe Licata)

Association¹⁴, e nessuno di loro presentava segni o sintomi riferibili a patologia cardiaca in base ad anamnesi, esame obiettivo ed esame elettrocardiografico. Abbiamo escluso dallo studio tutti i pazienti con anamnesi o reperti clinici suggestivi di febbre reumatica, con ipertensione o ipotensione arteriosa, con diabete mellito, cardiomiopatia primitiva, cardiopatia congenita o altre connettivopatie (congenite o infiammatorie).

Inoltre tutti i pazienti venivano sottoposti ad esami ematochimici di routine che includevano: esame emocromocitometrico, velocità di eritrosedimentazione secondo la metodica di Westergren e il Latex test per determinare la positività del fattore reumatoide. Tutti i pazienti sono stati classificati in II o III classe funzionale sulla base della compromissione articolare, in accordo con i criteri di Steinbrocker et al.¹⁵. Come gruppo di controllo abbiamo esaminato 60 soggetti, di età media 51 ± 12 anni, selezionati casualmente da un più largo gruppo di soggetti senza sintomi, segni o reperti clinici di malattie extracardiache. Tutti erano in ritmo sinusale e nessuno presentava sintomi o segni riferibili a malattie cardiache.

Esame ecocardiografico

Tra le ore 8.00 e le ore 11.00 ciascun soggetto è stato sottoposto ad esame ecocardiografico mono e bidimensionale, in posizione di semi decubito laterale sinistro, come da noi precedentemente descritto¹⁶. A tale scopo è stato utilizzato un ecocardiografo della Esaote Biomedica dotato di specifico software di elaborazione e di videoregistratore VHS standard. L'esame bidimensionale è stato condotto dalle finestre parasternale (proiezione asse lungo ed asse corto) ed apicale 4 camere. L'esame monodimensionale, condotto sotto la guida di quello bidimensionale dalla finestra parasternale, ha consentito di valutare la presenza e l'entità del versamento pericardico.

Ogni esame è stato valutato indipendentemente da due osservatori diversi che non erano a conoscenza dei dati clinici dei pazienti studiati.

Abbiamo definito "versamento pericardico minimo" quello in cui la separazione telediastolica fra l'epicardio e il pericardio, misurata in M-mode, risultava ≤ 4 mm; abbiamo definito, invece, "versamento pericardico manifesto" quello in cui la distanza telediastolica tra i due foglietti è risultata essere ≥ 5 mm. L'epicardio è stato identificato dalla finestra parasternale in proiezione asse lungo tramite un'appropriata modulazione della "saturation", del "reject" e del "gain". Il tracciato è stato valutato su più cicli cardiaci con varie gradazioni di guadagno, per valutare correttamente la distanza fra epicardio e pericardio e la ridotta motilità del pericardio parietale.

Analisi statistica

I pazienti sono stati suddivisi sia in base alla classe funzionale che alla durata di malattia: ≤ 2 anni, compresa tra 2 e 8 anni, ≥ 8 anni.

I risultati sono riportati come media $\pm$ deviazione standard. Per il confronto tra le medie è stato utilizzato il test t di Student, a due code, per dati non appaiati, mentre per il confronto tra proporzioni il test del χ^2 secondo Pearson. La tecnica di correlazione parziale è stata utilizzata per esaminare la relazione esistente tra versamento pericardico e indici di flogosi o terapia farmacologica, correggendo per gli eventuali effetti dell'età e del sesso. Le differenze sono state considerate significative quando il valore di p è risultato < 0.05 .

Risultati

Nei pazienti con AR del tutto simili ai controlli per quanto riguarda età, indice di massa corporea e pressione arteriosa, abbiamo riscontrato un'elevata prevalenza di versamento pericardico (Tab. I). Non si sono inoltre dimostrate differenze di prevalenza e tipo di versamento pericardico nei sottogruppi distinti per durata e stadio di malattia (Tabb. II e III) né correlazioni con indici di flogosi e/o terapia farmacologica.

TABELLA I. Dati descrittivi e prevalenza di versamento pericardico in pazienti con artrite reumatoide: confronto con il gruppo di controllo.

	Pazienti con AR*	Controlli	p
Numero	36	60	
Età (anni)	51 ± 11	51 ± 12	NS
IMC (Kg/m^2)	25 ± 4	25 ± 5	NS
MVS (g)	132 ± 32	135 ± 5	NS
MVS/h (g/m)	86 ± 21	83 ± 28	NS
Versamento pericardico	20 (55.6%)	2 (3.3%)	< 0.001
Minimo	15 (41.7%)	2 (3.3%)	< 0.001
Manifesto	5 (13.9%)	0	< 0.02

IMC = indice di massa corporea; MVS = massa ventricolare sinistra.

*10 pazienti senza alcuna terapia o in terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei; 11 pazienti in trattamento con idrossiclorochina; 15 pazienti in trattamento con sali d'oro *per os*.

TABELLA II. Confronto tra i sottogruppi dei pazienti con artrite reumatoide in accordo con lo stadio di malattia*.

	Stadio II	Stadio III
N. Pazienti (M/F)	17 (15/2)	19 (15/4)
Età (anni)	50 ± 12	52 ± 11
Durata malattia (mesi)	60 ± 60	96 ± 69
IMC (Kg/m^2)	25 ± 4	26 ± 4
VES	61 ± 28	57 ± 32
FR+	11 (64.7%)	16 (88.9%)
FR-	3 (17.6%)	2 (10.5%)
Noduli reumatoidi	3 (17.6%)	2 (10.5%)
Versamento pericardico	9 (52.9%)	11 (57.9%)
Minimo	7 (41.2%)	8 (42.1%)
Manifesto	2 (11.7%)	3 (15.8%)

IMC = indice di massa corporea; FR = fattore reumatoide; VES = velocità di eritrosedimentazione.

*Lo stadio corrisponde alla classe funzionale secondo Steinbrocker. Limitazione articolare: I: assente; II: adeguata alle normali attività; III: notevole ma senza, o quasi, limitazioni delle attività connesse con la cura di sé stesso; IV: paziente costretto a letto o in poltrona, incapace o pressoché incapace di accudire a sé stesso.

TABELLA III. Confronto tra i sottogruppi dei pazienti con artrite reumatoide in accordo con la durata di malattia.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C
N. Pazienti	7	16	13
Età (anni)	53 ± 12	49 ± 12	52 ± 10
Durata malattia (anni)	0.6 ± 0.3	4.4 ± 1.6	13.6 ± 4.4
Versamento pericardico	2 (28.6%)	10 (62.5%)	8 (61.5%)

Gruppo A = pazienti con durata di malattia ≤ 2 anni; Gruppo B = pazienti con durata di malattia compresa fra 2 e 8 anni; Gruppo C = pazienti con durata di malattia ≥ 8 anni.

Discussione

La caratteristica di riferimento più importante del nostro studio deriva dall'aver utilizzato criteri ben determinati di selezione nei pazienti con AR e cioè la completa assenza di sintomi da riferire a malattia cardiaca e di segni clinici di alterazioni extracardiache. Questa scelta risulta, d'altra parte, indispensabile per valutare la prevalenza di versamento pericardico in assenza di malattia cardiaca sintomatica, e per correlarla alla malattia reumatoide in assenza di fattori confondenti.

La seconda caratteristica è costituita dall'aver utilizzato un gruppo di controllo di soggetti non affetti da malattie extracardiache sicuramente confrontabili al gruppo di pazienti con AR.

Tale impostazione metodologica ci ha permesso di rilevare una prevalenza clinica di versamenti pericardici in tali pazienti non correlata allo stadio di malattia, al grado di positività degli indici di flogosi e, a maggior ragione, alla presenza di noduli reumatoidi.

La prevalenza di versamento pericardico si rivela invece aumentata nei pazienti con una durata di malattia superiore a 2 anni (anche se non in maniera statisticamente significativa).

Possiamo quindi affermare che il processo infiammatorio extra-articolare indipendentemente dagli indicatori specifici di flogosi sembra esprimersi insidiosamente a livello del pericardio. Il nostro studio definisce la prevalenza di tali alterazioni in condizione di asintomaticità per malattie cardiache e in assenza di malattie extracardiache; il confronto con il gruppo di controllo evita infine possibili sovrastime del fenomeno.

Il coinvolgimento pericardico rientra in quella definizione di "malattia reumatoide cardiaca"¹⁷⁻²⁰ che peraltro sembra far parte di un più complesso quadro di anormalità cardiache del tutto asintomatiche.

In conclusione, si può ritenere che la frequente possibilità di insorgenza di alterazioni pericardiche nei pazienti affetti da AR, in assenza di sintomi specifici, debba sempre indurre ad un'attenta valutazione cardiologica ai fini di un più corretto inquadramento del paziente nella sua storia naturale ed anche al fine di scegliere un più adeguato trattamento.

Riassunto

Lo scopo del nostro studio è stato quello di determinare la prevalenza del versamento pericardico, mediante una metodica non invasiva quale l'ecocardiografia, in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide (AR) senza sintomi riferibili a malattie cardiache, confrontato con un gruppo di controllo.

Fra tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio del nostro Istituto ne abbiamo selezionati 36 affetti da AR (6 maschi, 30 femmine) di età media 51 ± 11 anni. Nessuno di questi pazienti presentava sintomi riferibili a malattie cardiache. Inoltre erano stati esclusi quei pazienti affetti da altre malattie extracardiache.

Come gruppo di controllo abbiamo esaminato 60 soggetti, di età media 51 ± 12 anni, selezionati casualmente da un più largo gruppo di soggetti senza sintomi, segni e/o reperti clinici di malattie extracardiache. Nessuno presentava sintomi riferibili a malattie cardiache.

Ogni soggetto è stato sottoposto ad esame ecocardiografico mono e bidimensionale.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative fra i sottogruppi relativi ai pazienti con AR, suddivisi in base allo stadio e alla durata di malattia; né alcuna correlazione tra presenza di versamento pericardico e indici di flogosi o terapia farmacologica.

Il versamento pericardico, rilevato spesso in minima quantità, può esprimere un interessamento cardiaco silente causato da un processo infiammatorio extra-articolare.

Si ritiene che la frequente possibilità di insorgenza di alterazioni pericardiche, nei pazienti affetti da AR anche in assenza di sintomi specifici, debba indurre ad un'attenta valutazione cardiologica per un più corretto inquadramento del paziente reumatoide e per un adeguato trattamento.

Bibliografia

1. Bevans M, Nadell J, Demartini F, Ragan C. Systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1954; 16: 197-211.
2. Sinclair RJG, Cruickshank B. A clinical and pathological study of 16 cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement (rheumatoid disease). *Q J Med* 1956; 25: 313-32.
3. Pizzarello RA, Goldberg J. The heart in rheumatoid arthritis. In: Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE, eds. *Rheumatoid arthritis. Etiology, diagnosis, management*. Philadelphia: JB Lippincott, 1985: 431-40.
4. Weintraub AM, Zvaifler NJ. The occurrence of valvular and myocardial disease in patients with chronic joint deformity. A spectrum. *Am J Med* 1963; 35: 145-62.
5. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992; 34: 57-62.
6. Rowe IF, Gibson DG, Keat AC, Brewerton DA. Echocardiographic diastolic abnormalities of left ventricle in inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 227-30.
7. Charcot JM. Visceral affections in acute and chronic articular rheumatism. In: *Clinical lecture on senile and chronic disease*. London: The New Sydenham Society, 1881: 95: 164-75.
8. Fingerman DL, Andrus FC. Visceral lesions associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1943; 3: 168-78.
9. Baggenstoss AM, Rosenberg EF. Visceral lesions associated with chronic infections. *Arch Pathol* 1943; 35: 503-16.
10. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease). A clinical and pathological study of 62 cases. *Ann Intern Med* 1963; 58: 102-23.
11. Kirk J, Cosh J. The pericarditis of rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1969; 38: 397-423.
12. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 20-4.
13. Mody GM, Stevens JE, Meyers OL. The heart in rheumatoid arthritis - a clinical and echocardiographic study. *Q J Med* 1987; 65: 921-8.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
15. Steinbrocker O, Traeger CH, Battermann RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
16. Corrao S, Scaglione R, Arnone S, Licata G. Left ventricular diastolic filling alterations in subjects with mitral valve prolapse: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993; 14: 369-72.

17. Baggenstoss AH, Rosenberg EF. Cardiac lesions associated with chronic infectious arthritis. *Arch Intern Med* 1941; 67: 241-58.
18. Sokoloff L. The heart in rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 1953; 45: 635-43.
19. Levin MH, Kaplan L, Marcus S, et al. The heart in rheumatoid arthritis. A clinical pathological correlation of 43 autopsied patients. *Ann Rheum Dis* 1955; 14: 430-1.
20. Cruikshank B. Heart lesions in rheumatoid disease. *J Pathol Bacteriol* 1958; 76: 223-40.

Manoscritto ricevuto il 10.1.94, accettato il 7.6.94.

Per la corrispondenza:
Dr. Salvatore Corrao, Via Matteo Cimarra 18, 92100 Agrigento.