

## Proteina C-Reattiva e rischio cardiovascolare: quali strategie sul singolo paziente?

Alessandro Camerotto, Stefania De Toni, Maria Teresa Furin, Francesco Carmignoto

Dipartimento di Patologia Clinica, ULSS n. 18, Rovigo  
Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Luca di Trecenta

### INTRODUZIONE

La Proteina C-reattiva (PCR), scoperta da Tillet e Francis nel 1930, è stata il primo reagente della fase acuta ad essere identificato (1). E' una proteina a struttura pentamerica dal peso molecolare di 115.000-140.000 D, sintetizzata dal fegato sotto lo stimolo di alcuni mediatori dell'infiammazione quali le citochine ed in particolare l'interleuchina 6 (2).

La proteina ha assunto negli anni un'importanza crescente nella valutazione dell'infiammazione. I motivi sono da ricercare nel rapidissimo aumento nel tempo rispetto agli altri marcatori di flogosi uniti ad una emivita relativamente breve e da livelli aumentati rispetto al normale più di 1000 volte. L'automazione della misura e le buone prestazioni analitiche hanno fatto di questa proteina l'indicatore attualmente più utilizzato negli stati infiammatori. L'aumento della sensibilità analitica, passata da 3.0 mg/L con i tradizionali metodi nefelometrici e immunoturbidimetrici a 0.15 mg/L con metodi ELISA e nefelometrici al lattice (3), la così detta Proteina C ad alta sensibilità, ha contribuito a portare evidenze sulla implicazione dell'infiammazione nella storia biologica della malattia coronarica. Studi condotti su soggetti di entrambi i sessi apparentemente sani hanno evidenziato che i soggetti collocati nei quantili superiori della distribuzione della concentrazione di proteina hanno un aumento statisticamente significativo del rischio di malattia cardiovascolare rispetto ai soggetti che si collocano nei quantili inferiori (4-5). Alcuni Autori, pur essendosi dimostrata la PCR un fattore di rischio indipendente, hanno evidenziato l'utilità di calcolare il rischio cardiovascolare associando la PCR ad altri fattori di rischio convenzionali quali il rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo (6-7). Gli studi condotti sulla PCR hanno così permesso di valorizzare la correlazione tra proteine e test della fase acuta (fibrinogeno, amiloide A, interleuchine, VES) ed aterosclerosi ed i rapporti tra infiammazione e malattie cardiovascolari (8-9).

In questa breve rassegna si vuole valutare, alla luce delle attuali evidenze, la possibilità di attribuire ad un *singolo* paziente un aumento di rischio nella prevenzione primaria della patologia cardiovascolare sulla base di una determinazione di PCR.

A tale scopo è opportuno considerare tre aspetti:

- a) il nesso biologico tra PCR e malattia cardiovascolare;
- b) l'affidabilità delle tecniche di determinazione;
- c) l'individuazione di un valore decisionale.

#### a) Il nesso biologico

Il nesso fisiopatologico che lega alti valori di PCR ad un maggior rischio per malattia cardiovascolare è, ad oggi, non ancora pienamente compreso (5, 10-11). Le ipotesi plausibili per spiegare questa relazione possono essere così riassunte:

- 1) I valori elevati di PCR rappresentano un epifenomeno, l'effetto cioè dell'infiammazione in loco a livello della placca.

2) Alti valori di PCR sono *di per sé* causa di patologia cardiovascolare indipendentemente dalla localizzazione del processo flogogeno.

Al fine dell'attribuzione del rischio cardiovascolare, nella prima ipotesi è necessario escludere la presenza di processi infiammatori acuti o cronici, clinici o subclinici, extra placca. Per comprendere la rilevanza del tasso di infiammazione cronica extra placca è necessario considerare la presenza di alcune patologie nella popolazione generale adulta e, per alcune di esse, la prevalenza rapportata a 100.000 persone.

Le malattie autoimmuni sistemiche (MAIS) hanno tassi di prevalenza estremamente variabili tra le varie patologie che vanno dai 4 casi di Polimiosite e Dermatomiosite ai 1500 casi dell'Artrite Reumatoide: la prevalenza complessiva delle MAIS è stimata intorno ai 500 casi (12). Le malattie infiammatorie intestinali, morbo di Crohn e Rettocolite Ulcerosa, hanno tassi di 50 casi (13). Nella patogenesi e progressione dell'osteoartrite, l'artropatia degenerativa più frequente nella popolazione generale adulta, l'infiammazione gioca un ruolo rilevante (14).

Nel lontano 1863 Virchow ipotizzò che l'origine del cancro fosse in siti di infiammazione cronica (15). Oggi è ben noto che molte neoplasie prendono origine da siti di infezione, irritazione cronica e infiammazione e che le stesse neoplasie inducono una flogosi con produzione di numerosi mediatori della crescita cellulare e dell'infiammazione tra cui l'interleuchina 6 (16). La prevalenza dei tumori varia nelle popolazioni. I tassi della Regione Veneto, ricavati dal Registro Tumori, è di 2790 casi (17). L'epatite cronica, associata costantemente ad un danno cronico necro-infiammatorio del fegato, ha un tasso di prevalenza di circa 2000 casi (18). Aumenti della PCR sono stati segnalati in patologie croniche bronchiali quali l'asma (19), nelle infiammazioni periodontali (20), nelle infezioni da *Helicobacter pylori* e da *Chlamydia pneumoniae* (21). La prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione adulta occidentale aumenta con un ritmo di 1-3% anno di età, fino a raggiungere percentuali del 60-80% nei soggetti con più di 60 anni (22).

D'altro canto, processi infiammatori sono riscontrabili in alcune patologie dove il ruolo dell'infiammazione, in prima analisi, potrebbe non risultare significativo. Alcuni Autori hanno riscontrato valori elevati di PCR in donne in terapia sostitutiva ormonale in menopausa (23). Uno studio ha dimostrato che nel 20% delle donne e degli uomini con indice di massa corporea (BMI) superiore a 30 erano presenti valori di PCR superiori a 10 mg/L (24).

Infine è opportuno ricordare che la PCR aumenta con l'età (25) e nei fumatori (26).

Questi tassi di prevalenza, in ogni caso significativi, in realtà sono ricavati *dalle patologie diagnosticate e quindi sintomatiche*. È ragionevole ritenere che questi tassi di prevalenza siano sottostimati in quanto, al fine di aumentare la specificità diagnostica, e quindi del corretto inquadramento nosologico, il clinico è tenuto al soddisfacimento di un certo numero di criteri diagnostici, che inevitabilmente penalizzano la sensibilità. Questo aspetto, unito alla considerazione che le statistiche sono ricavate da banche dati in cui non sempre sono notificate le patologie effettivamente riscontrate, inducono ragionevolmente a ritenere che le prevalenze segnalate siano solo la punta dell'iceberg in quanto non sono in grado di evidenziare tutta la patologia cronica, e soprattutto la patologia subclinica. Non può essere ignorato infatti che in alcuni casi, ad esempio nelle neoplasie, il tempo di comparsa dei sintomi dalla genesi della patologia può essere nell'ordine di anni (27).

Rifai e Ridker, hanno proposto di adottare il 99° percentile della distribuzione normale, 15 mg/L con il metodo da loro utilizzato, al di sopra del quale escludere i pazienti con infiammazione cronica ed acuta (28), anche se, in una pubblicazione successiva, questo approccio è indicato dagli stessi Autori per la sola infiammazione acuta (29). A nostro avviso questo metodo non permette di rivelare tutti i soggetti affetti da patologia cronica clinicamente non manifesta e pertanto, allo stato dell'arte, appare impossibile escludere con certezza, al fine dell'attribuzione del rischio cardiovascolare, i soggetti affetti da processi infiammatori acuti o cronici, clinici o subclinici lontani dalla placca.

Nella seconda ipotesi, invece, concentrazioni elevate di PCR, potrebbero, *di per sé*, indipendentemente dall'infiammazione in loco a livello della placca, essere promotrici di patologia cardiovascolare. In altri termini è l'infiammazione cronica e/o qualche suo

mediatore a rappresentare un fattore di rischio. Al fine di escludere l'infiammazione acuta, considerata la variabilità delle concentrazioni della PCR, è stato proposto di misurare 2 volte la proteina a distanza di 2 o 3 settimane adottando un cut off di 15 mg/L (29). In effetti la PCR, la cui presenza è stata dimostrata nelle placche (30), promuove l'attivazione delle cellule endoteliali e ha effetti sia procoagulanti sia pro infiammatori (31-32). La PCR inoltre potrebbe avere un'influenza sui convenzionali fattori di rischio quali lipidi, glucosio o fattori della coagulazione (10). In questa ipotesi, qualsiasi processo infiammatorio con aumenti di PCR, originato primariamente nella placca o conseguenza di patologie sistemiche, potrebbe avere effetti sulla malattia cardiovascolare.

Da ciò dovrebbe conseguire un rischio aumentato nei soggetti affetti da patologie con infiammazione cronica. E' pertanto ragionevole ritenere, in coerenza con l'ipotesi, che le prevalenze di patologie croniche sopra riportate e soprattutto il subclinico sommerso, rappresentino gran parte dei soggetti a rischio cardiovascolare. Evidenze certe ed estese in questo senso ancora non sono disponibili, anche se alcuni studi hanno associato le infezioni da *Helicobacter pylori*, da *Chlamydia pneumoniae* e le infiammazioni periodontali ad un aumentato rischio per malattia cardiovascolare (5).

#### *b) L'affidabilità delle tecniche di determinazione*

Un recente studio, che ha paragonato due diversi metodi per la determinazione della proteina, ha dimostrato che la variabilità analitica espressa come coefficiente di variazione (CV%) anche a concentrazioni molto basse era da considerarsi efficace per predire il rischio cardiovascolare (3).

#### *c) L'individuazione di un valore decisionale*

La definizione di un valore in concentrazione (di massa) è una necessità strategica fondamentale al fine dell'utilizzo clinico dell'indicatore ed, in ultima analisi, del suo successo.

Attualmente, pur essendo numerosi i metodi di determinazione, solo uno è stato approvato dalla Food and Drug Administration (29). La stratificazione del rischio per mezzo di quantili (terzili, quartili o quintili), essendo metodo e popolazione dipendente, non è universalmente applicabile ed obbliga ogni laboratorio al calcolo dei propri valori decisionali. In concreto ciò significa riservare l'analisi a pochissimi laboratori e votare l'indicatore all'insuccesso.

## CONCLUSIONI

In linea generale, affinché la scoperta o la conferma della relazione tra un fattore di rischio e una malattia possa rappresentare un valore aggiunto nella prevenzione primaria, è fondamentale raggiungere l'obiettivo di traslare i risultati degli studi ad alta significatività statistica all'interno di strategie cliniche e poter trasferire pertanto i risultati ottenuti dagli studi sulle popolazioni al *singolo* soggetto (33). Dovrebbe cioè essere possibile l'attribuzione di un rischio relativo *ad una specifica persona*. Ciò dovrebbe comportare, di conseguenza, la possibilità di effettuare una efficace prevenzione primaria come ad esempio il cambiamento dello stile di vita, delle abitudini alimentari, o l'assunzione di farmaci.

Dai dati presenti in letteratura sul rapporto tra PCR e, in generale, tra l'infiammazione e lo sviluppo della malattia cardiovascolare, si evince che:

a) la relazione tra valori elevati di PCR e rischio cardiovascolare appare estremamente robusta;

b) il nesso fisiopatologico che lega l'aumento della concentrazione di proteina ad un maggiore rischio non è conosciuto. In particolare non ci sono evidenze certe che permettano di comprendere se concentrazioni elevate di PCR debbano essere considerate patologiche *in sé*, indipendentemente cioè dalla sede della flogosi, o sia necessaria la flogosi *in loco* a livello della placca.

Alla luce di questa incertezza la misura della PCR, per la stratificazione del rischio nei soggetti sani, dovrebbe richiedere che l'individuo sia esente da infiammazioni acute

o croniche che potrebbero incrementare il valore basale della proteina. Essendo questa possibilità di discriminazione, ad oggi, impraticabile, noi riteniamo che non sia possibile, a fronte di un valore elevato di PCR, attribuire un rischio ad un singolo soggetto.

Riteniamo invece si possa affermare che, in un soggetto con valore di PCR inferiore ad una determinata soglia, non sia presente un rischio aggiuntivo. Inoltre, potrebbe essere suggestivo valutare la possibilità che una concentrazione di PCR inferiore ad un determinato cut off possa rappresentare un *fattore di correzione* sui tradizionali fattori di rischio o sul rischio in toto.

Questa modalità di utilizzo della concentrazione della PCR, insieme ai tradizionali fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, diabete, lipidi, fumo, storia familiare di infarto del miocardio) potrebbe contribuire ad un più accurato calcolo del rischio globale individuale (34-35). È necessario ovviamente, preliminarmente a tutto ciò, e affinché queste procedure possano essere applicate nei laboratori clinici, definire un cut off in concentrazione. Questo tipo di approccio permetterebbe inoltre di esimere i laboratori clinici ad elaborare criteri di esclusione per la flogosi acuta, in quanto concentrazioni elevate di PCR sarebbero in ogni caso non valutate ai fini dell'elaborazione del rischio individuale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. Le plasmaproteine. In: McClatchey KD. Clinica e Medicina di laboratorio. Roma: Verduci Editore 1996; 239-58.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
3. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. Clin Chem 1999;45:2136-41.
4. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol 1996;144:537-47.
5. Ridker PM, Cushman C, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.
6. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. BMJ 2000;321:199-204.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
8. Lippi U. La medicina di Laboratorio nella valutazione dei mediatori e degli effetti sistemici della flogosi. Med Lab 1995;3:3-17.
9. Patel P, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Goggin P, Northfield TC et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. Lancet 1994;343:1634-5.
10. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular Risk: has the time come for screening the general population? Clin Chem 2001;47:9-10.
11. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. BMJ 1996;312:1061-5.
12. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:223-43.
13. William F. Stenson Inflammatory bowel disease. In: Goldman L, Bennet JC. Textbook of Medicine. Philadelphia 2000;722-9.
14. Punzi L. Artrosi e malattie degenerative. In: Todesco S, Gambari PF. Malattie reumatiche. Milano: McGraw-Hill Libri Italia 1993;337-80.
15. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539-45.
16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-7.
17. <http://www.unip.it/regtumve> Registro tumori della Regione Veneto.
18. Simon JB. Malattie del fegato e delle vie biliari. In: The Merck Manual. Milano 1999;371-441.
19. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:381-5.
20. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV. Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ 1989;298:779-82.
21. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan D, Leartham E, Molineaux N, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and

- cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
22. Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, Gatto MR, Tonelli E, Megraud F, et al. A population based study of *Helicobacter pylori* infection in a european country. The S. Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases. *Gut* 1995;36:838-44.
  23. Ridker PM, Hennekens CK, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:713-6.
  24. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Werner MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282: 213-5.
  25. De Beer F, Pepys M. Solid-phase immunoradiometric assay for C reactive protein using magnetisable cellulose particles. *J Immunol Methods* 1982;50:299-308.
  26. Palosuo T, Husman T, Koistinen J, Abo K. C reactive protein in population samples. *Acta Medica Scandinavica* 1986; 220:175-9.
  27. De Laurentiis M, Bianco R, De Placido S. Epidemiologia e prevenzione oncologica. In: Bianco AR. *Manuale di oncologia clinica*. Milano: McGraw-Hill 1999;1-15.
  28. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001;47:28-30.
  29. Rifai N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
  30. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J et al. C-Reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386-92.
  31. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-Reactive protein in the arterial intima. Role of C-Reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
  32. Bhatt DI, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136.
  33. Mosca L. C-Reactive Protein- To screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002;347:1615-7.
  34. <http://www.cuore.iss.it/val-rischio/carte-rischio.htm>.
  35. Assman G, Cullen G, Schulte G. Internet heart risk calculator developed. *Circulation* 2002;105:301-15.