

Η ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (2024)

**Δημήτριος Τ Μπούμπας ΕΚΠΑ
ΠΓΝ Αττικόν και ΙΙΒΕΑΑ**

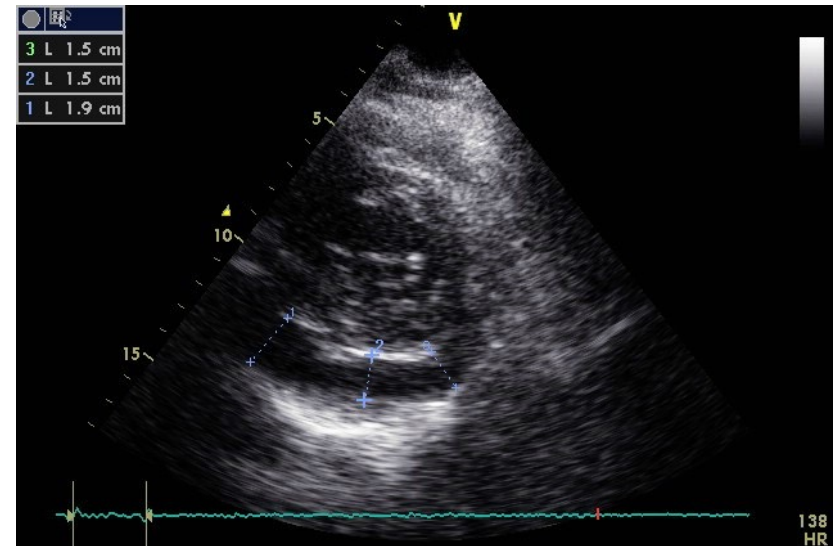
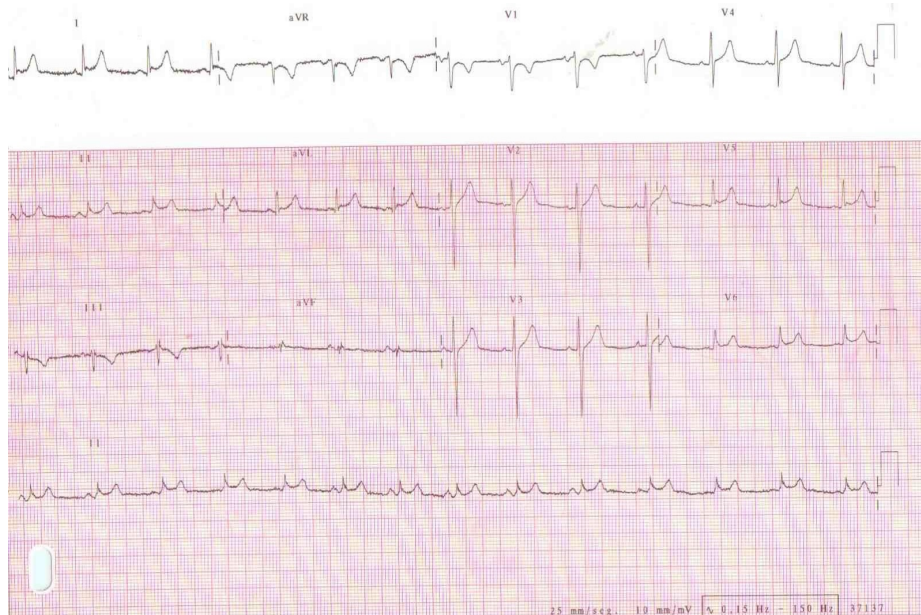
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Ποια ρευματικά νοσήματα προσβάλλουν τη καρδιά και ποια σημασία τους
- Ποια τα συνήθη κλινικά σύνδρομα?
- Ποια η βέλτιστη διάγνωση και τεκμηρίωση?
- Ποιά η παθοφυσιολογική βάση?

Η προσβολή της καρδιάς στη κλινική πράξη

- Καρδιακή προσβολή ως πρώτη διάγνωση
 - Περικαρδίτιδα σε ΣΕΛ ή υοκαρδίτιδα σε ασθενή με νόσο Still
- Καρδιακή προσβολή κατά τη διάγνωση
 - ΣΕΛ με προσβολή καρδιάς (περίπτωση)
- Όψιμη προσβολή μετά τη διάγνωση
 - Ανεπάρκεια αορτικής σε ασθενή με μακρόχρονη ΣΠΑ ή πνευμονική υπέρταση σε CREST

ECG of a 32-Year-Old woman with SLE and Acute Pericarditis, Presenting with Chest Pain (Note the characteristic concave ST elevation in leads I, II, aVL and V5-V6.)



- Elevation of inflammatory markers the most widely used are the white blood cells (WBCs), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).
- CRP also to monitor the duration of disease activity and regulate the treatment
- In the presence of concomitant myocarditis and pericarditis (myopericarditis), serum biomarkers of myocardial injury, such as CK and troponin I or T, are increased.

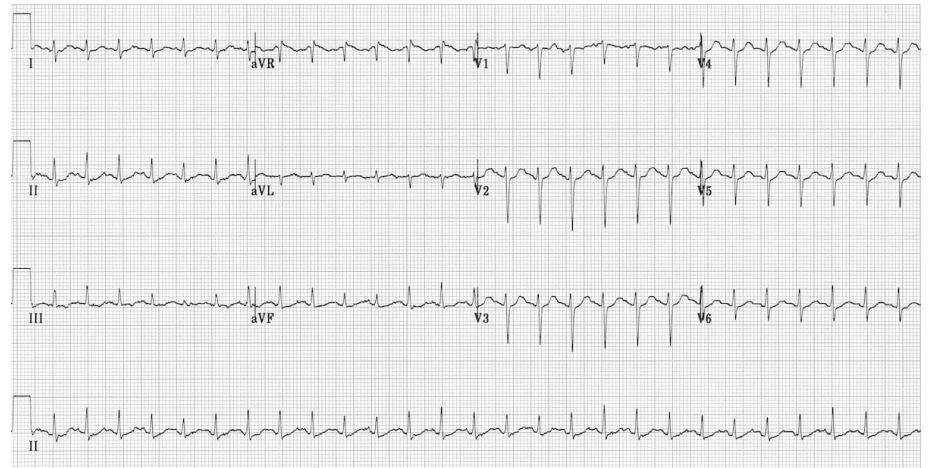
Μυοκαρδίτιδα

Άνδρας 18 ετών, FUO, ασηπτη φλεγμονή, υψηλή φερριτίνη, λευκοκυττάρωση, αυξημένη τροπονίνη, EF 55%

Clinical features of myocarditis

Excessive fatigue or exercise intolerance
Chest pain
Unexplained sinus tachycardia
S3, S4, or summation gallop
Abnormal electrocardiogram
Abnormal echocardiogram
New cardiomegaly on chest radiograph
Atrial or ventricular arrhythmia
Partial or complete heart block, new-onset bundle branch block
New-onset or worsening heart failure
Acute pericarditis
Cardiogenic shock
Sudden cardiac death
Respiratory distress/tachypnea

Sinus tachycardia with non-specific ST segment changes



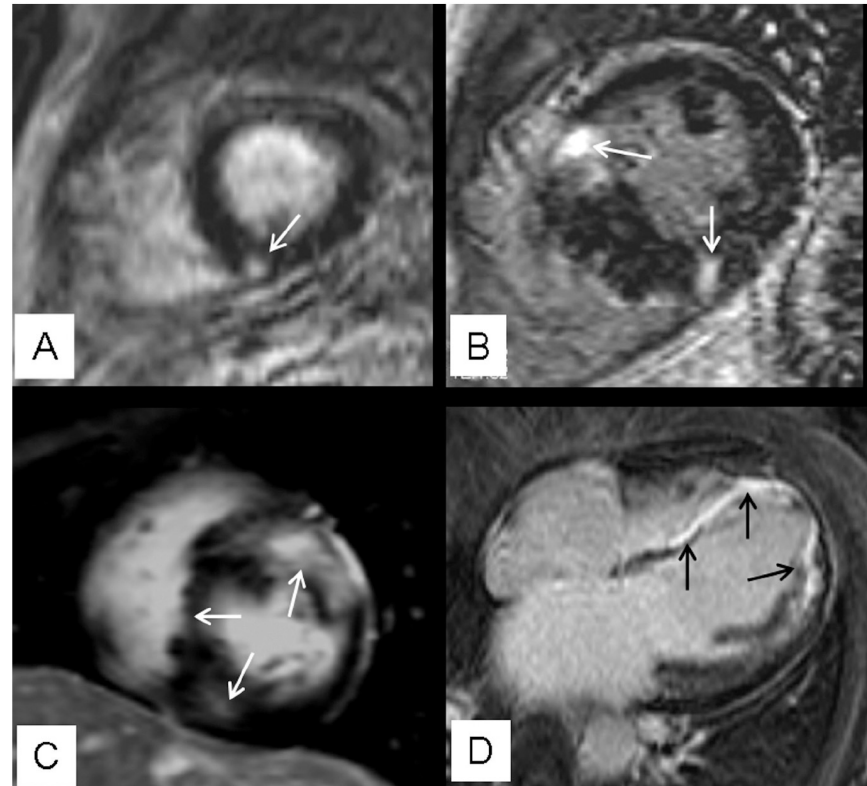
Cardiac enzymes and natriuretic peptide:
Elevated creatine kinase or cardiac troponins
(In fulminant myocarditis
An elevated serum cardiac troponin [cTn] is almost always present, but the absence of its elevation does not rule out myocarditis

20 yo girl with SLE/APS and Myocarditis

- 20 yo medical student from Cyprus
- April 2022. Venocclusive disease in liver and stomach with thrombocytopenia and aPL antibodies
- APS syndrome with SLE: rituximab and MMF and steroids
- August 2022. 2ND opinion at Attikon. Diagnosed with COVID infection. Admitted
- Heart failure EF 35%, increased troponin and myocarditis. COVID vs Lupus myocarditis
 - IV-IGG Increased creatinine at 4mg/dl.: Acute renal injury
- MRI without contrast: myocarditis; switching to IV-CY
- Improved EF 55%. Liebman Sachs endocarditis?
- 2023. Relapse of myocarditis-TMA. Anticomplement therapy
- Unable to do heart transplantation. Death

Scleroderma heart

- 52 yo with diffuse SSc
- Dyspnea- Ventricular Arrhythmia
–Heart block
- Cardiac MRI: EF 25%, initially focal and then diffuse fibrosis
- Pacemaker-defibrillator
- Death



SLE accelerated atherosclerosis

- 27 with SLE and nephritis-nephrotic
- Brother with SLE nephritis
- Received IV-CY, improving nephritis
- Angina-cardiac arrest, death,
- Autopsy: 3 vessel disease



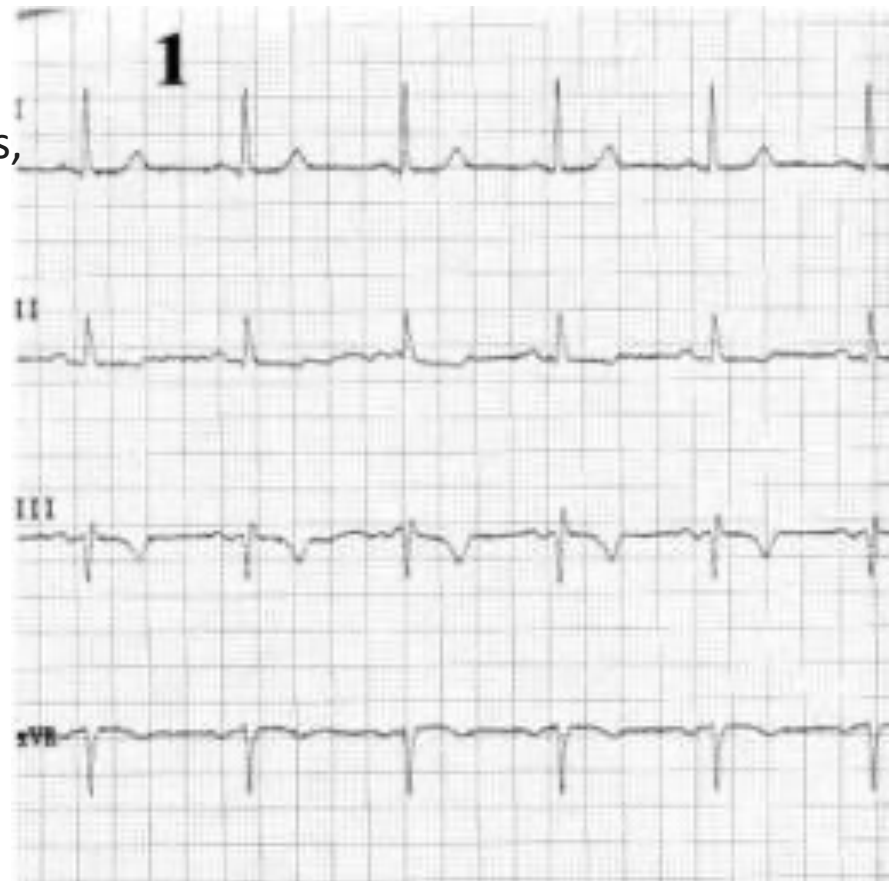
1976 Feb;60(2):221-5. doi: 10.1016/0002-9343(76)90431-9.

The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus

[M B Urowitz](#), [A A Bookman](#), [B E Koehler](#), [D A Gordon](#), [H A Smythe](#), [M A Ogryzlo](#)

62 yo woman with RA and smoking hypertension and dyslipidemia

- A pressing, squeezing, or crushing pain, usually in the chest under sternum
- Pain may also occur in upper back, both arms, neck, or ear lobes.
- Pain radiating in arms, shoulders, jaw, neck, or back.
- Shortness of breath.
- Weakness and fatigue.
- Feeling faint.



67 ετων γυναίκα με ΡΑ με αυξανόμενη κόπωση και μειωμένο κλάσμα εξώθησης 40%

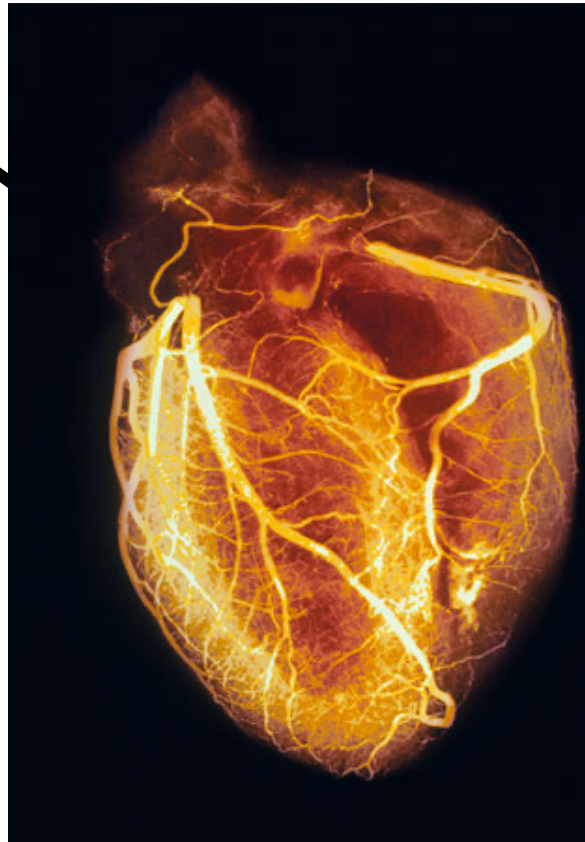


ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NI, neprilysin inhibitor; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor.

Καρδιά και αυτοάνοσα /χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

Προσβολή της καρδιάς από τα αυτοάνοσα/χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα
Περικάρδιο, μυοκάρδιο, ενδοκάρδιο, βαλβίδες, αορτή, πνευμονική αρτηρία

Αντι TNF και καρδιακή ανεπάρκεια
Υδροξυχλωροκίνη και καρδιά
Στεροειδή ή αντι TNF στο εμφραγμα ή PCA

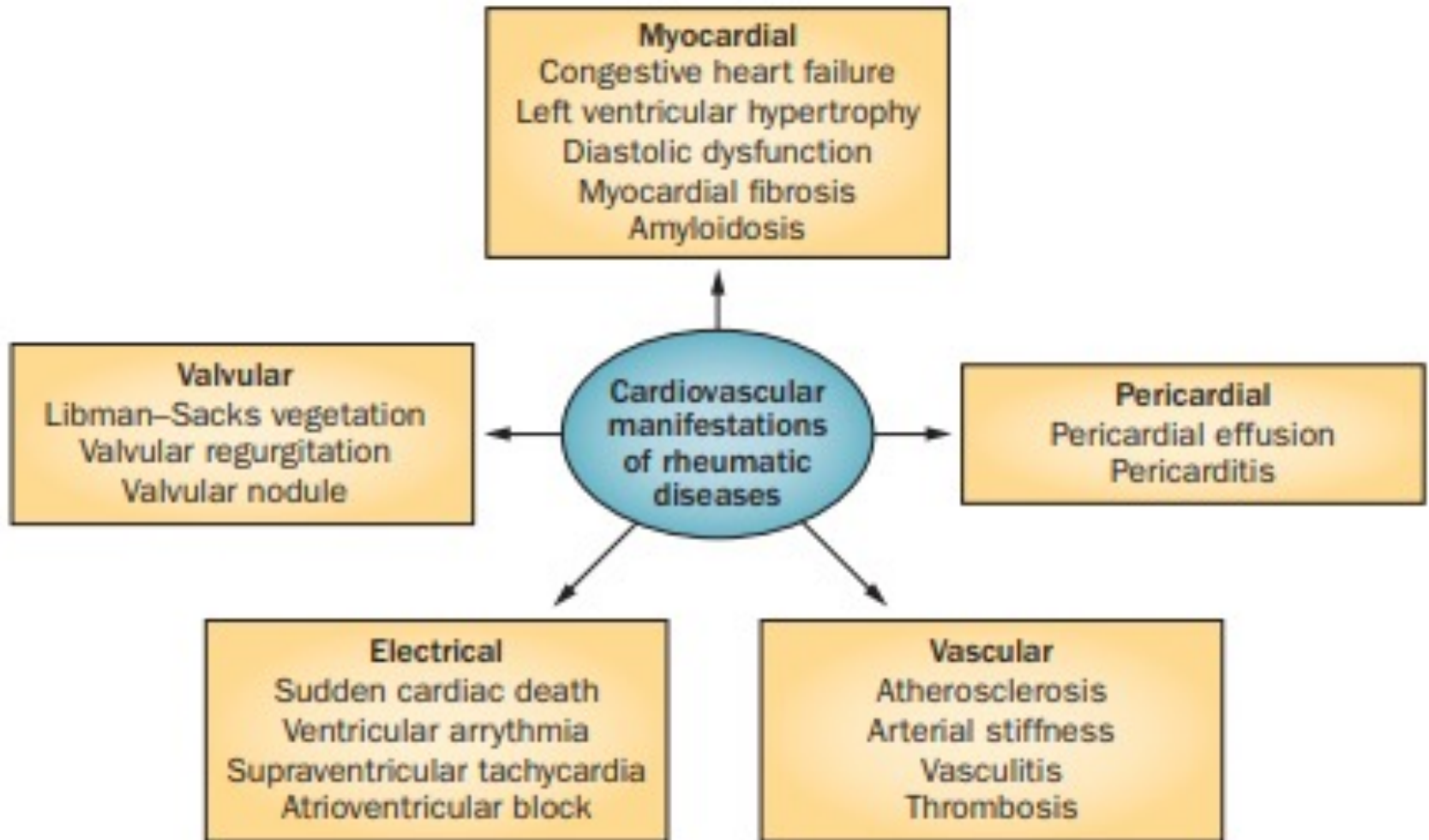


Πρωτοπαθής προσβολή

Επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και δυσλειτουργία μυοκαρδιου από τη φλεγμονή. Καρδιονεφρικό

Δευτεροπαθής

Προσβολή ολοκλήρου του καρδιαγγειακού



Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού στα συνηθέστερα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα

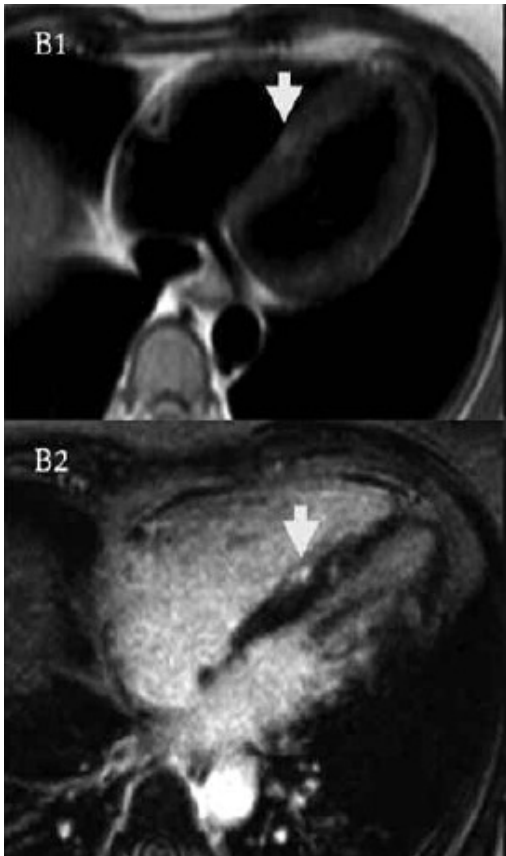
Ποικίλα κλινικά σύνδρομα

Τύπος	Νοσήματα
Περικαρδίτιδα	ΣΕΛ, ΡΑ, ΣΣκ, Sjogren
Αυξημένη αθηροθρόμβωση	Όλα, ειδικά ΣΕΛ, ΡΑ, ΨΑ, ΑΦΣ
Μυοκαρδιακή φλεγμονή και ίνωση	ΣΕΛ, ΡΑ, ΣΣκ, αγγειίτιδες μικρών αγγείων (CSS)
Βαλβιδοπάθεια	ΣΕΛ, ΑΦΣ, ΡΑ, ΑΣ, ρευματικός πυρετός
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	ΣΕΛ, ΣΣκ, ΑΦΣ, ΔΜ/ΠΜ, μεικτή νόσος συνδετικού ιστού
Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι	ΑΦΣ, CSS
Αορτίτιδα	ΤΑΚ, GCA, λιγότερο συχνά ΣΕΛ, WG, ΡΑ, ΣΣ, IgG4 σχετιζόμενο σύνδρομο, Νόσος Αδαμαντιάδη- Behcet, Σύνδρομο Cogan
Αρρυθμίες	ΣΕΛ, ΑΣ, ΔΜ/ΠΜ

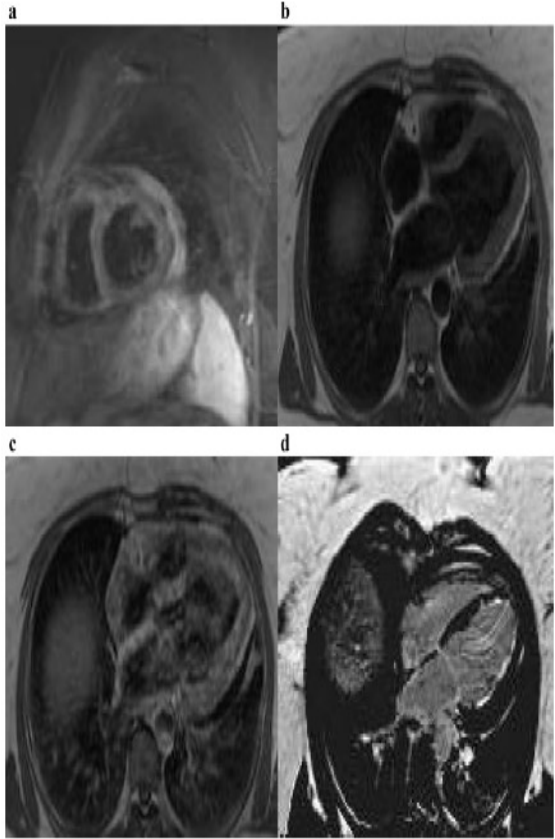
Η πρωτοπαθής προσβολή της καρδιάς στα αυτοανοσα νοσήματα □ □ □ □ □ □
συνοδεύεται από ενεργότητα και σε άλλα συστήματα

□ *Churg/Strauss.*

□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ?



CMR
myocardial function, inflammation,
microvascular dysfunction,
valvular disease,
perfusion, and scarring.



Η καρδιαγγειακή νόσος στα αυτοανόσα είναι συχνότερη, μπορεί να είναι άτυπη, να έχει αβληχρή συμπτωματολογία και έχει χειρότερη πρόγνωση

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και ΣΕΛ

Στεφανιαία νόσο: X2 (PA)- X7 (Νεφρίτιδα ΣΕΛ!!)

Σιωπηλή ισχαιμία: X2 (PA)

Καρδιακή ανεπάρκεια-διαστολική δυσλειτουργία: X2 (PA)

Αιφνίδιος θάνατος: X2 (PA)

Θνητότητα μετά από έμφραγμα: X1.5 (PA)

Μετα από αγγειοπλαστική (θάνατος, επαναστενωση, εμφραγμα): X1.5-3 (PA και ΣΕΛ)

Περιεγχειρητική θνητότητα μετά από αορτοστεφανιαια παράκαμψη: X1.4 (μονο ΣΕΛ)

Πρόληψη !!!!!!! Αλλά πώς?

Τα ρευματικά νοσήματα μπορεί να έχουν όψιμες επιπλοκές από τη καρδιά που εμφανίζονται αρκετά χρόνια μετά την εκδήλωση της νόσου όταν η νόσος φαίνεται να έχει υφεθεί

- Αορτίτιδα με ανεύρυσμα αορτής στη κροταφική αρτηρίτιδα
- Αορτίτιδα ανιούσης αορτής και βαλβιδοπαθεια αορτικής βαλβίδας στην αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα
- Βαλβιδοπαθειες της μιτροειδούς στο ΣΕΛ
- Πνευμονική υπέρταση στα νοσήματα του κολλαγόνου λχ ΣΣκ, ΣΕΛ
- Επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση

ARD Letter 2022

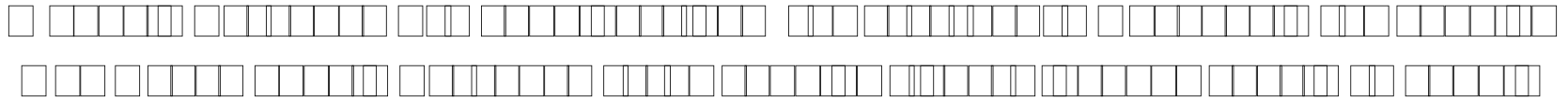
Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus Type 2 SLE?

Στεροειδη και βιολογικοί παράγοντες στο έμφραγμα ή τη καρδιακή ανεπάρκεια. Προσοχή στη χρήση τους

Στεροειδη και ασπιρίνη και το έλκος πεπτικού:
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Στεροειδη /αντι TNF και επούλωση εμφράκτου/ ρήξη:
Θεωρητικά κίνδυνος για μειωμένη επούλωση ή ρήξη της καρδιάς?
Χαμηλότερή δυνατή δόση στεροειδων και αναστολή αντί TNF για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Μείωση θνητότητας κατά 26% για τα στεροειδή? Am J Cardiol.2003 May 1;91(9):1055-9?.



- **Επηρεάζει η φλεγμονή τη λειτουργία του ενδοθηλίου και πώς?**
- **Επηρεάζει η φλεγμονή απευθείας τη λειτουργία του μυοκαρδίου? Πως ?**
- **Ποια η κλινική σημασία του?**
- **Τι μπορώ να κάνω?**
- **Ποιος ο ρόλος του ECHO και της CMR?**

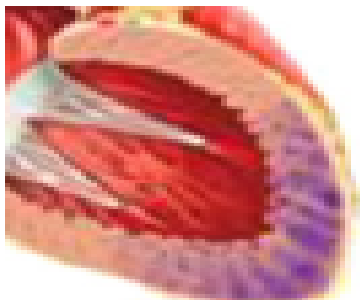
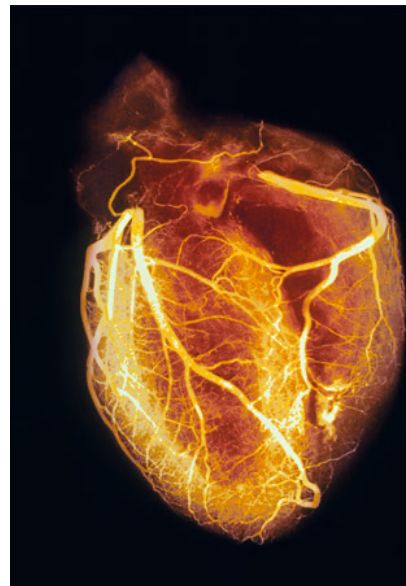
Δυσλειτουργία ενδοθηλίου και remodeling του μυοκαρδίου λόγω της φλεγμονής
Επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και δυσλειτουργία μυοκαρδίου
Μικροαγγειοπάθεια της φλεγμονής !!!!!

Στεφανιαία νόσος

Θρόμβωση

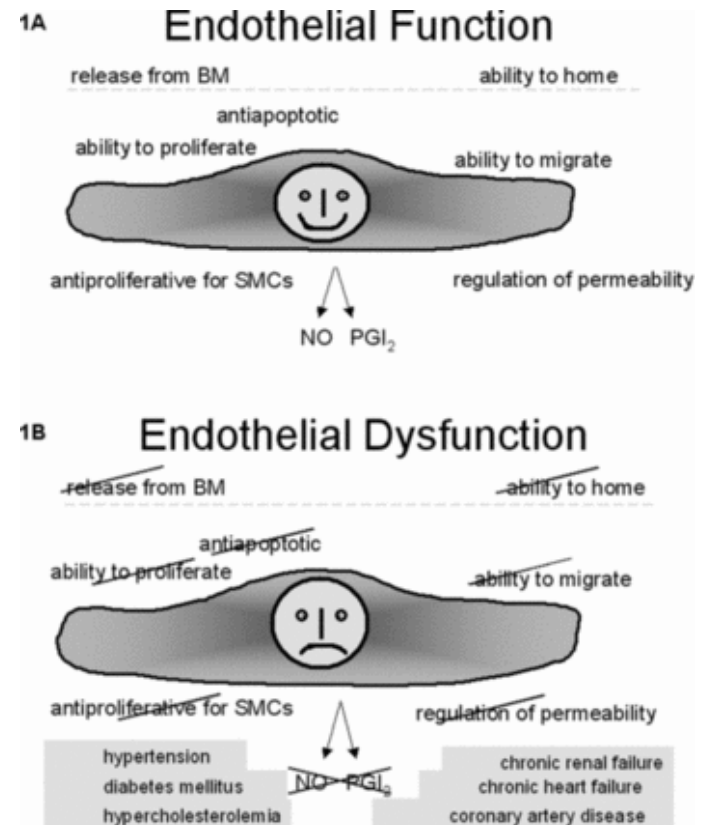
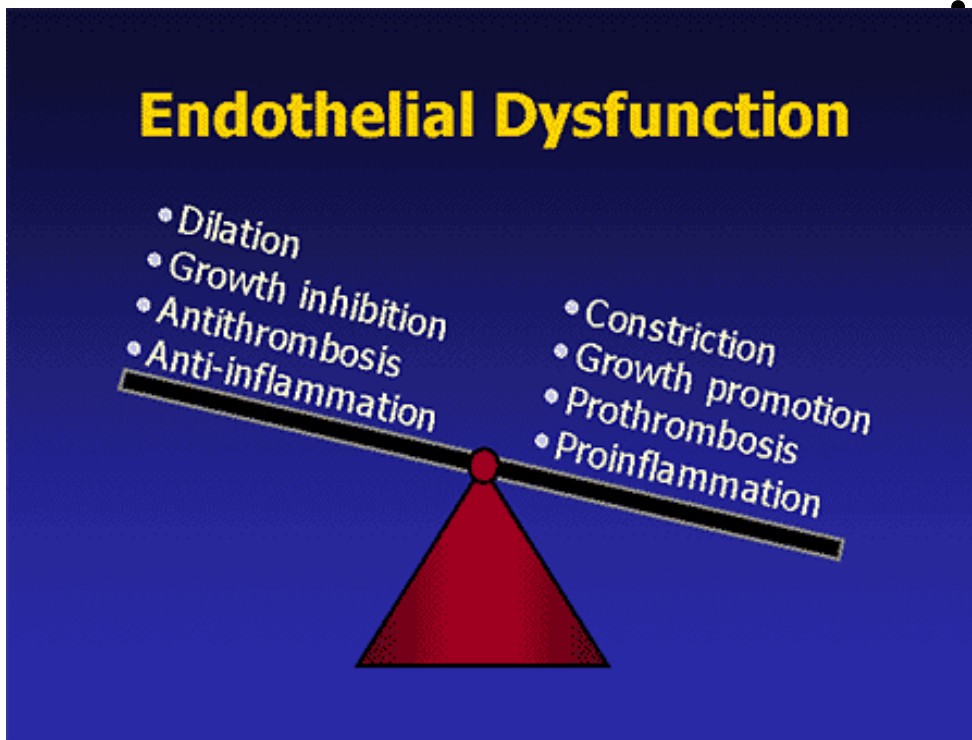
Endothelial Dysfunction

- Dilation
- Growth inhibition
- Antithrombosis
- Anti-inflammation
- Constriction
- Growth promotion
- Prothrombosis
- Proinflammation



Αρνητική ινότροπη δράση
Remodeling of LV (μορφή, μέγεθος, σύσταση)

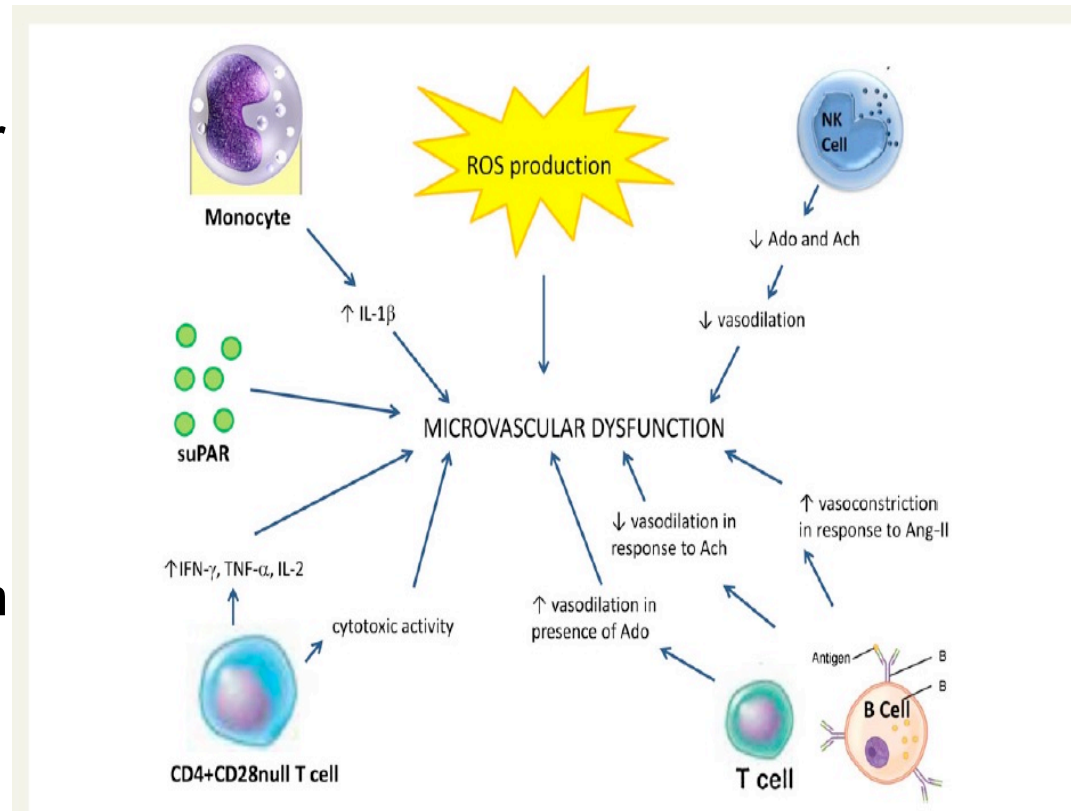
Inflammation-related coronary microvascular dysfunction (CMD)
Endothelial Dysfunction is alteration from homeostasis to a “non-adaptive” state



Inflammation-related coronary microvascular dysfunction (CMD)

Clinical correlates

- **Angina pectoris** in the presence or in the absence of epicardial CAD or after correction of epicardial CAD
- **Increased left ventricular end-diastolic pressures (LVEDP)**=heart failure with preserved EF
- **Regional wall motion abnormalities/myocardial perfusion defects** during stress
- **LV systolic dysfunction**



Mechanisms for microvascular dysfunction in inflammatory diseases

Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease.

Eur Heart J. 2009;30(15):1837. Epub 2009 Jun 5.

- **Coronary microvascular dysfunction (CMD)** – Abnormal vasodilatory capacity or intense vasoconstriction affecting smaller coronary arteries (less than 500 micrometers in diameter; prearterioles and arterioles that feed the capillaries and regulate myocardial blood flow.
- CMD is characterized by **reduced coronary flow reserve (CFR)**, microvascular spasm, and/or coronary endothelial dysfunction.
- Exposure to chronic inflammation results in coronary microvascular dysfunction (CMD).
 - Positron emission tomography, resting and hyperaemic (adenosine, 140 microg/kg/min) myocardial blood flow (MBF) measured in 25 patients with SLE and RA.
- Coronary flow reserve (CFR) calculated as adenosine/resting MBF.
- Reduced CFR in the absence of significant coronary disease suggestive of CMD.
- A consequence of prolonged systemic inflammation, which may precede and contribute to premature coronary artery disease in these patients.

66 year-old patient with long-standing seropositive, erosive RA,
chest pain, dyspnea NYHA III
Normal coronaries

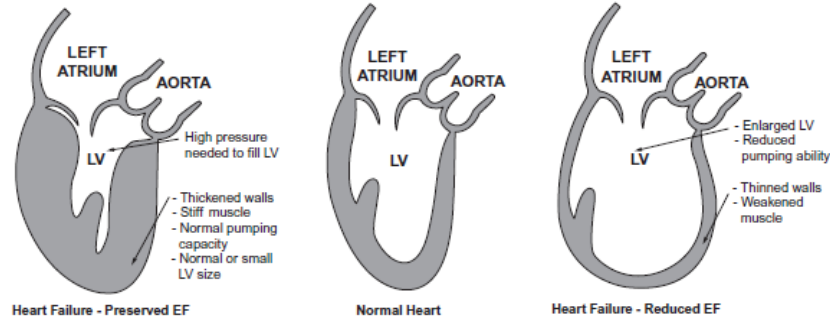


Valvular calcifications, rheumatoid nodules
Impaired CFR (coronary flow reserve) 2.1

Eva Padimitraki 2021

Coronary flow reserve (CFR) : the maximum increase in blood flow through the **coronary arteries** above the normal resting volume

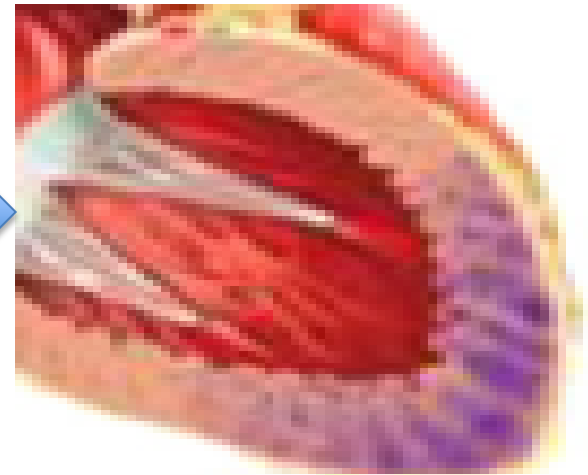
Φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και του μυοκαρδίου



TNF, IL-1, IL-6, IL-18



Αρνητική ινóτροπη δράση
Remodeling of LV (μορφή, μέγεθος, σύσταση)

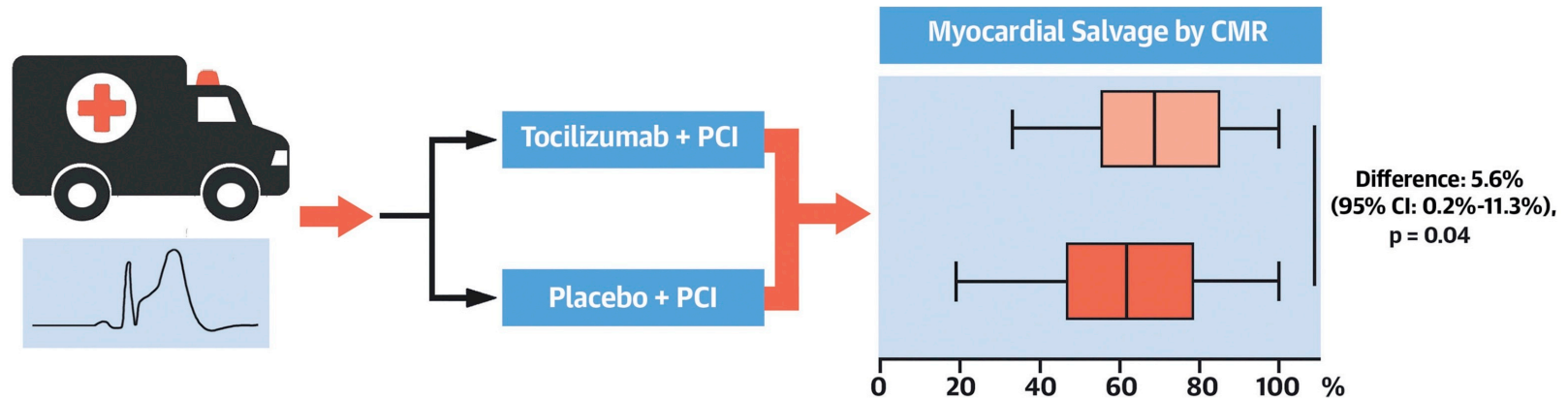


Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Prompt myocardial revascularization with PCI reduces infarct size and improves outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

As much as 50% of the loss of viable myocardium may be attributed to the reperfusion injury and the associated inflammatory response.

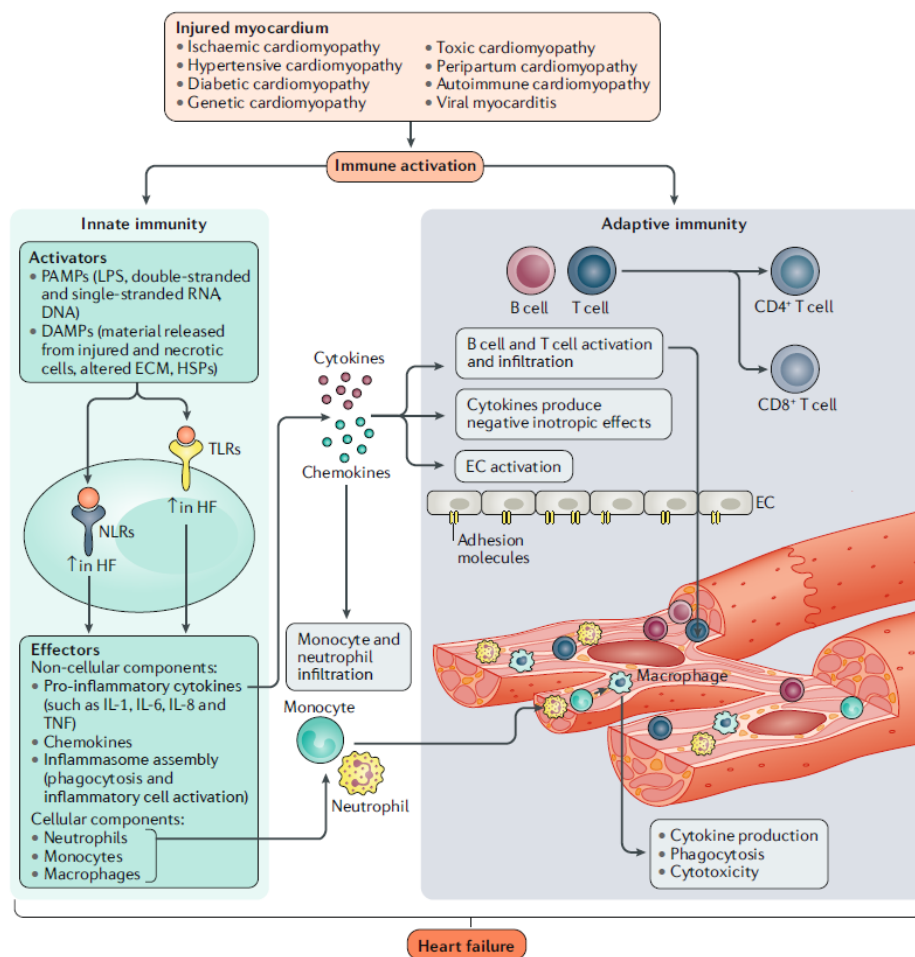
CENTRAL ILLUSTRATION: Design and Primary Result of the ASSAIL-MI Trial



Broch, K. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1845-55.

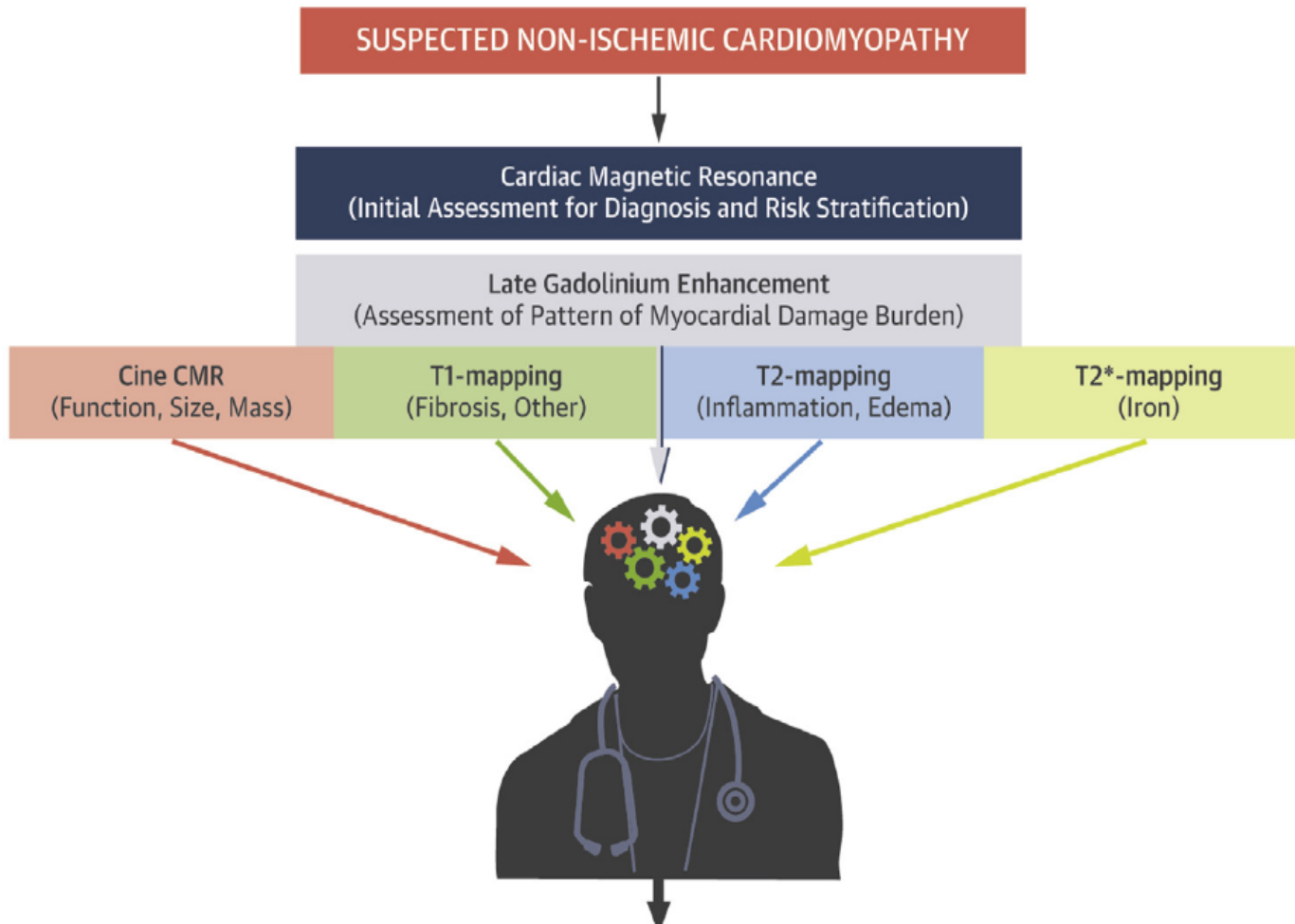
**Tocilizumab increased myocardial salvage in patients with acute STEMI.
(ASSessing the effect of Anti-IL-6 treatment in Myocardial Infarction)**

Inflammatory mediators in chronic inflammation may initiate heart failure with inflammation continued after extracardiac inflammation subsides



- *Cardiomyocyte stressors released by injured myocardium* activate innate immunity →
- Proinflammatory cytokines, complement activation, chemokines →
- Monocyte+neutrophil recruitment →
- Adaptive immune response →
- B+T cells in injured myocardium

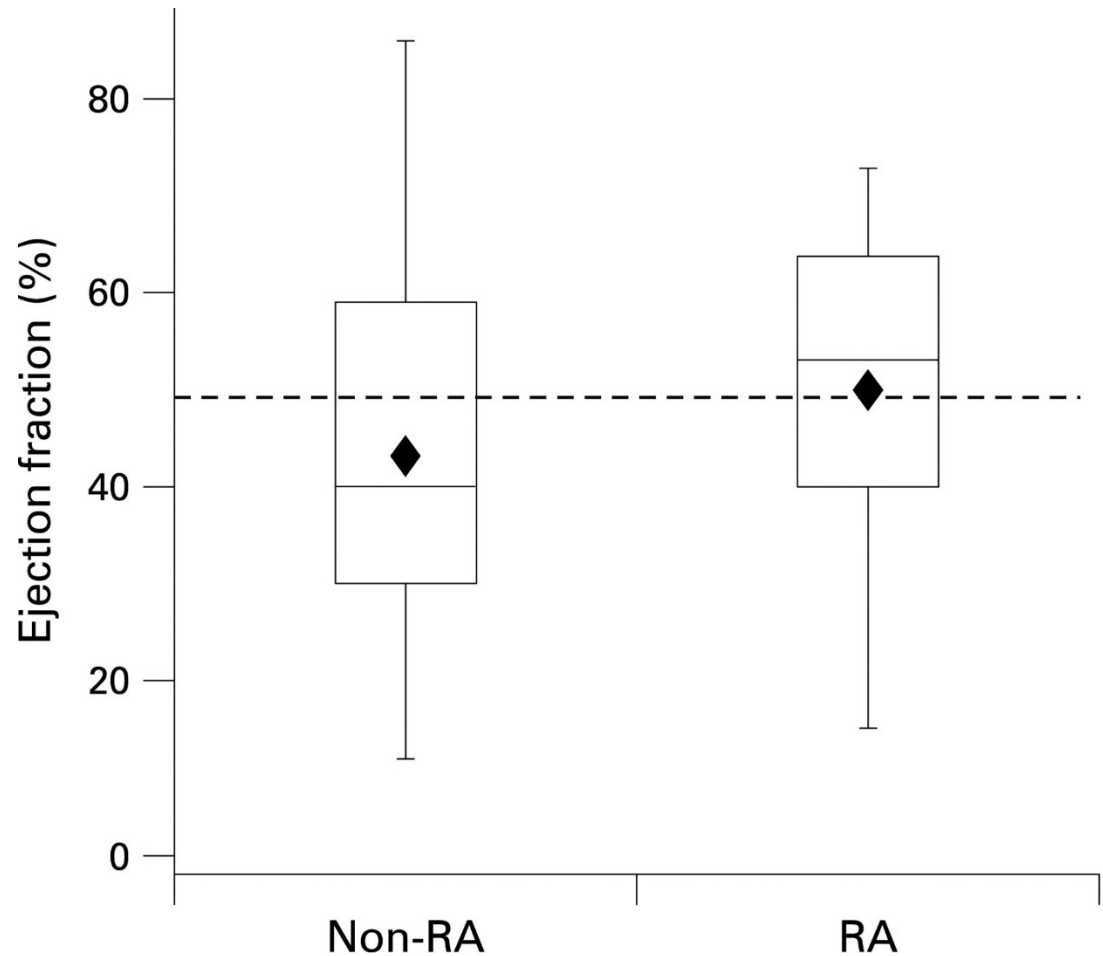
**Inflammation, Edema, Fibrosis, Vasculitis and combinations can be present in patients with inflammatory diseases:
*CMR may help detect and distinguish them***



Diastolic dysfunction

Risk of heart failure

RA vs non-RA = 2x

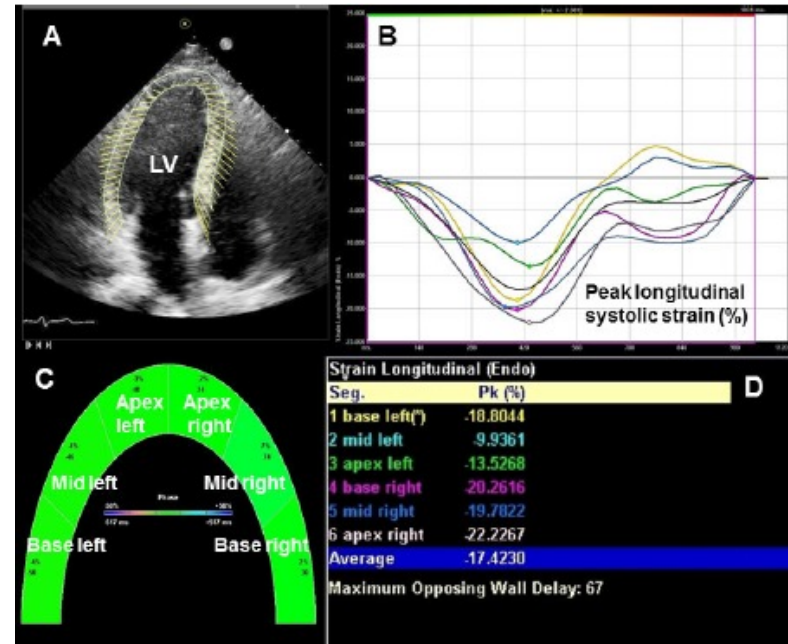


Subclinical left ventricular dysfunction in RA

- ***Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) more frequent than in general population***
- Reflects the impact of chronic inflammation on myocardial remodeling
- **Subtle symptoms sometimes confused with general 'malaise' of patients**
- Increase mortality compared to non RA
- Assessment with Echocardiography for early detection
- Altered E/A ratio, E/E', increased LA volumes, increased PASP

Altered cardiac mechanics in asymptomatic RA patients by speckle-tracking Echocardiography

- RA patients display reduced global **LV** and **RV** strain compared to controls
- Strain abnormalities correlate with RA disease severity.
- Strain imaging by echocardiography may detect early myocardial dysfunction in RA.



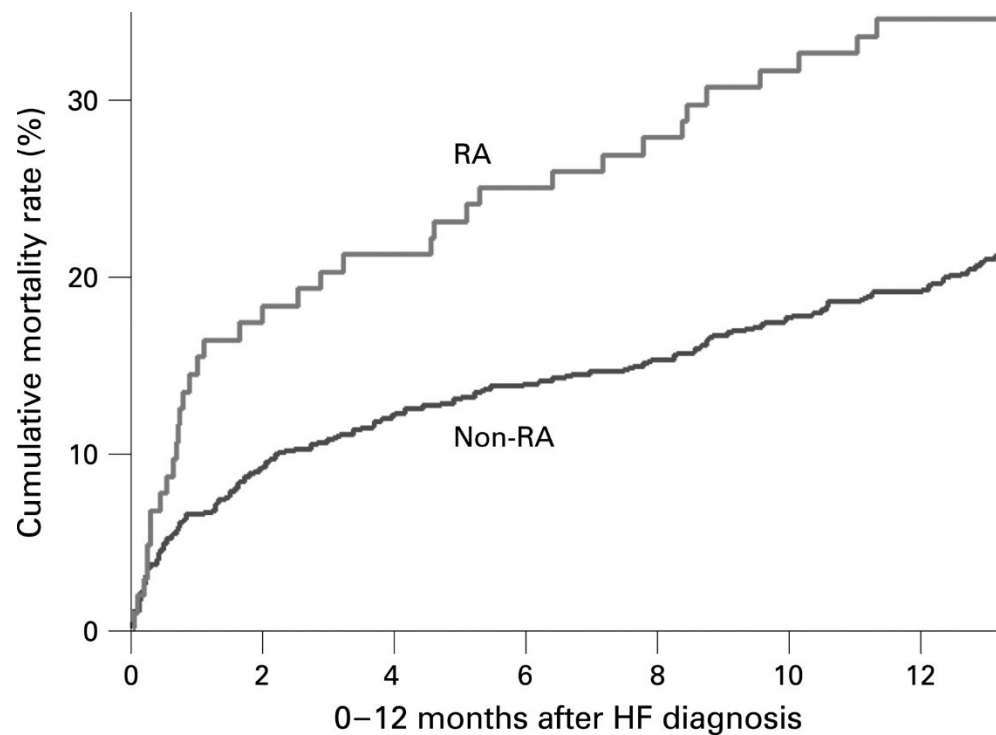
Fine N, et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1833

RA: Cardiovascular mortality

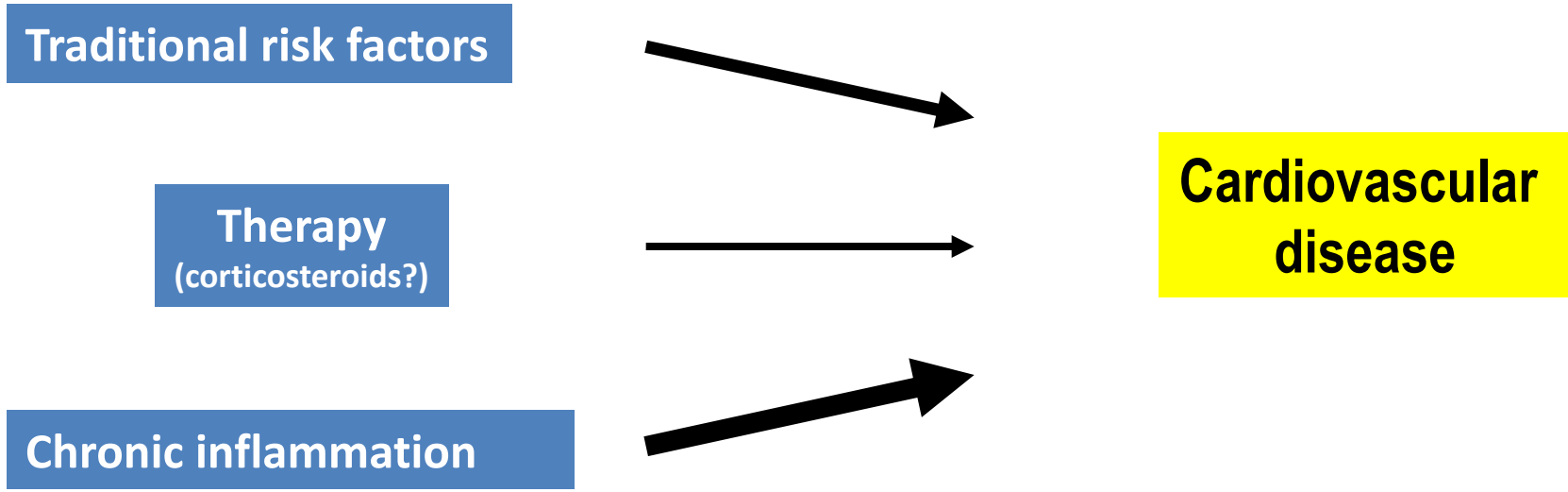
After heart failure

After MI

RA vs non-RA = 1.46x



RA: Cardiovascular disease



In RA and SLE increased adverse effects (death, repeat revascularization, major cardiac events) after PCI. The importance of prevention!!!!

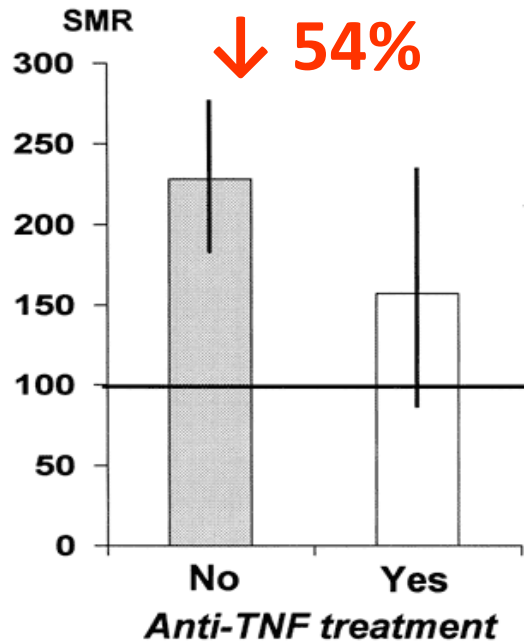
[Ann Rheum Dis](#). 2015 Aug 18. pii: annrheumdis-2015-207719. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207719. [Epub ahead of print]

Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an 11-year nationwide cohort study.

[Lai CH](#)¹, [Lai WW](#)¹, [Chiou MJ](#)², [Lin WC](#)³, [Yang YJ](#)¹, [Li CY](#)⁴, [Tsai LM](#)³.

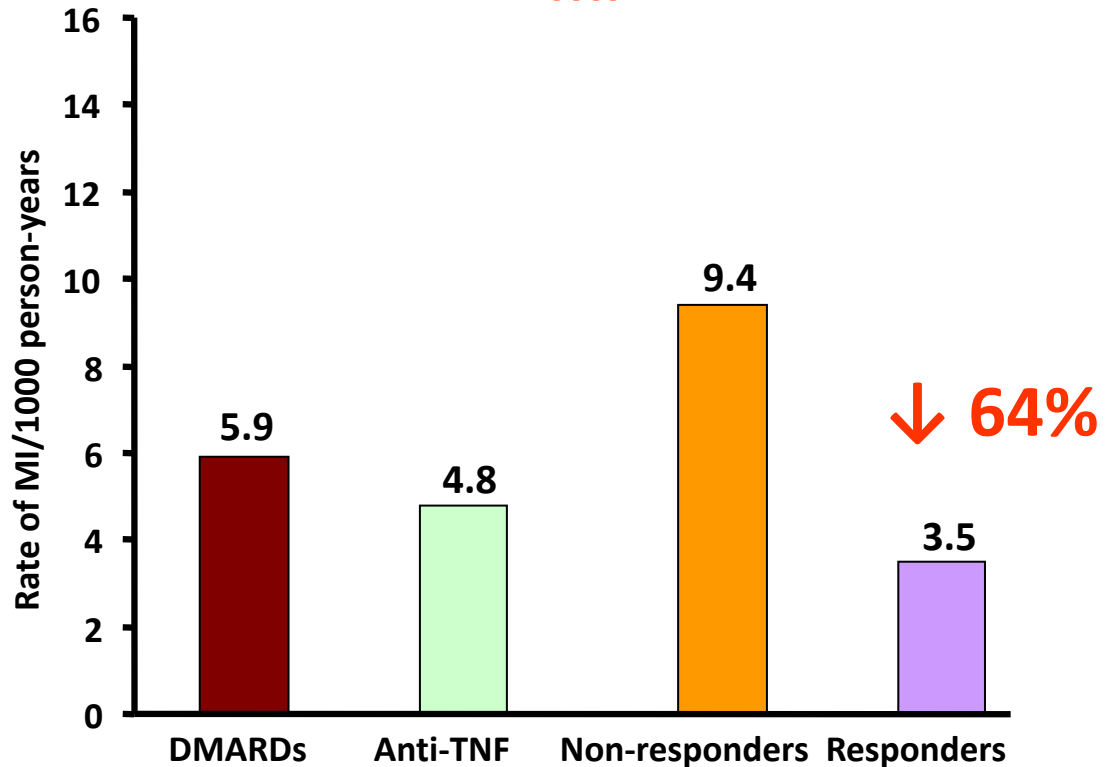
RA: Effect of anti-TNF therapy

CVD morbidity



Jacobsson LTH,
J Rheum 2005

MI



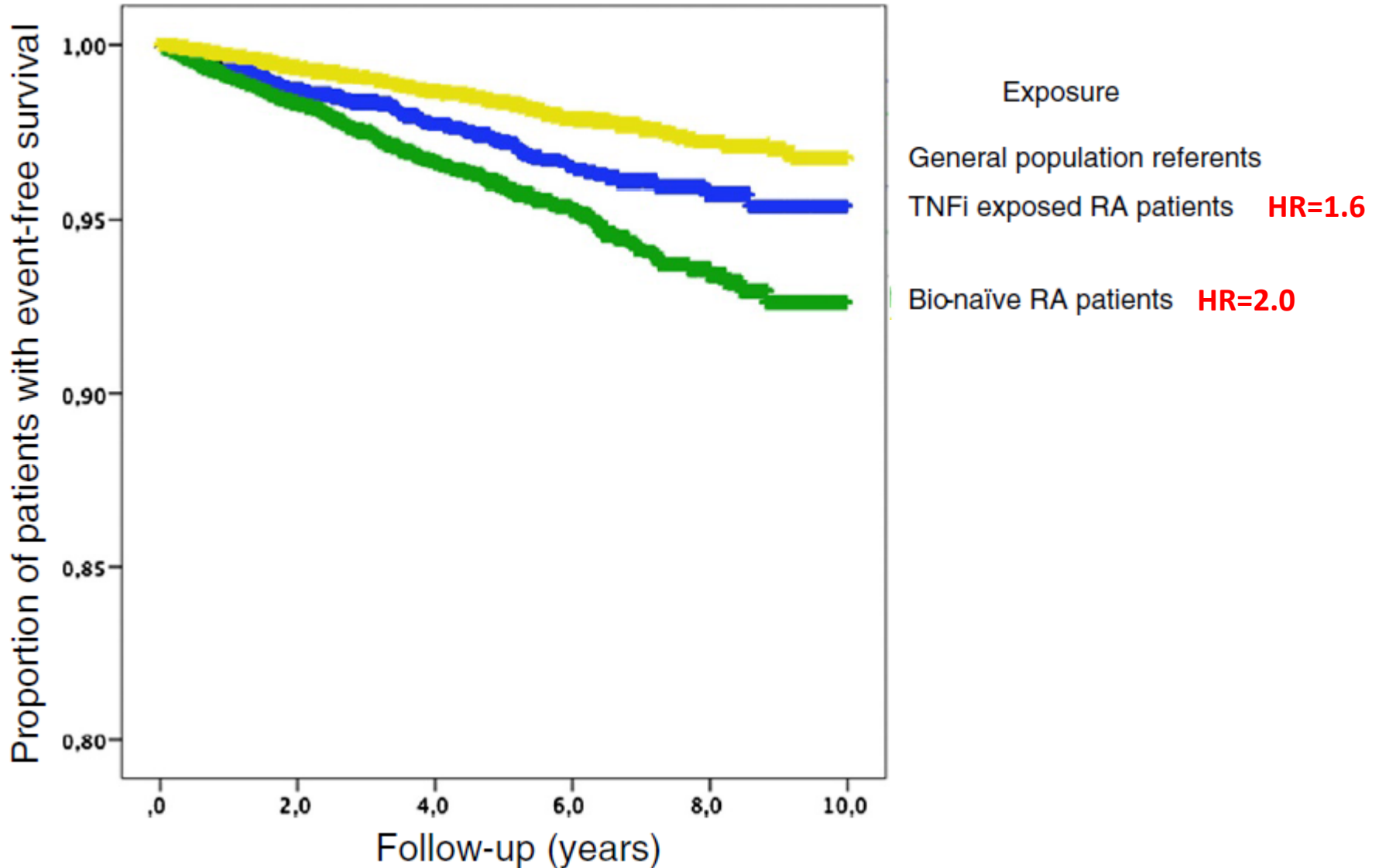
Dixon WG, A&R 2007

Δ Βασιλόπουλος

US Medicare 47.000 patients.. Abatacept may have less MI and tocilizumab even less.

[Zhang et al. Ann Rheum Dis. 2016 Jan 20. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis.](#)

**Risk of Acute Coronary Syndrome (ACS)
in RA patients exposed to TNFi (n=7,704) vs. RA biologic naïve patients (n=23,112)
vs. the general population (n=34,719)**

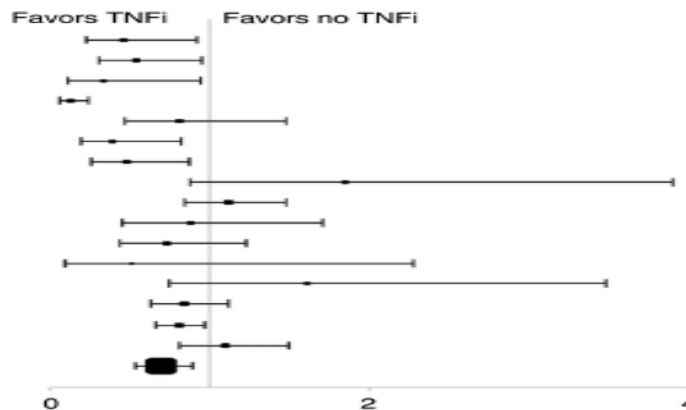


Suppressing inflammation ameliorates symptoms and patient prognosis All CVEs, MI, CHF

A Tumour necrosis factor inhibitors

All CVE

Bernatsky et al. 2005
Bozaite-Gluosniene et al. 2011
Burmester et al. 2012
Carmona et al. 2007
Dixon et al. 2007
Greenberg et al. 2011
Jacobsson et al. 2005
Listing et al. 2008
Ljung et al. 2012b
Low et al. 2012
Lunt et al. 2010
Nadareishvili et al. 2008
Setoguchi et al. 2008
Solomon et al. 2012
Wolfe et al. 2004
Wolfe et al. 2008



Heterogeneity: $Tau^2=0.17$; $ChI^2=65.48$, $df=15$ ($p<0.00001$); $I^2=77\%$
Test for overall effect: $Z=2.81$ ($p=0.005$)

Myocardial infarction

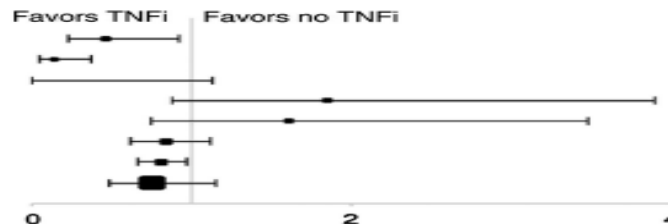
Bozaite-Gluosniene et al. 2011
Burmester et al. 2012
Dixon et al. 2007
Greenberg et al. 2011
Jacobsson et al. 2005
Wolfe et al. 2008



Heterogeneity: $Tau^2=0.22$; $ChI^2=14.70$, $df=5$ ($p=0.01$); $I^2=66\%$
Test for overall effect: $Z=2.08$ ($p=0.04$)

Congestive heart failure

Bernatsky et al. 2005
Carmona et al. 2007
Jacobsson et al. 2005
Listing et al. 2008
Setoguchi et al. 2008
Solomon et al. 2012
Wolfe et al. 2004



Heterogeneity: $Tau^2=0.19$; $ChI^2=25.66$, $df=6$ ($p=0.0003$); $I^2=77\%$

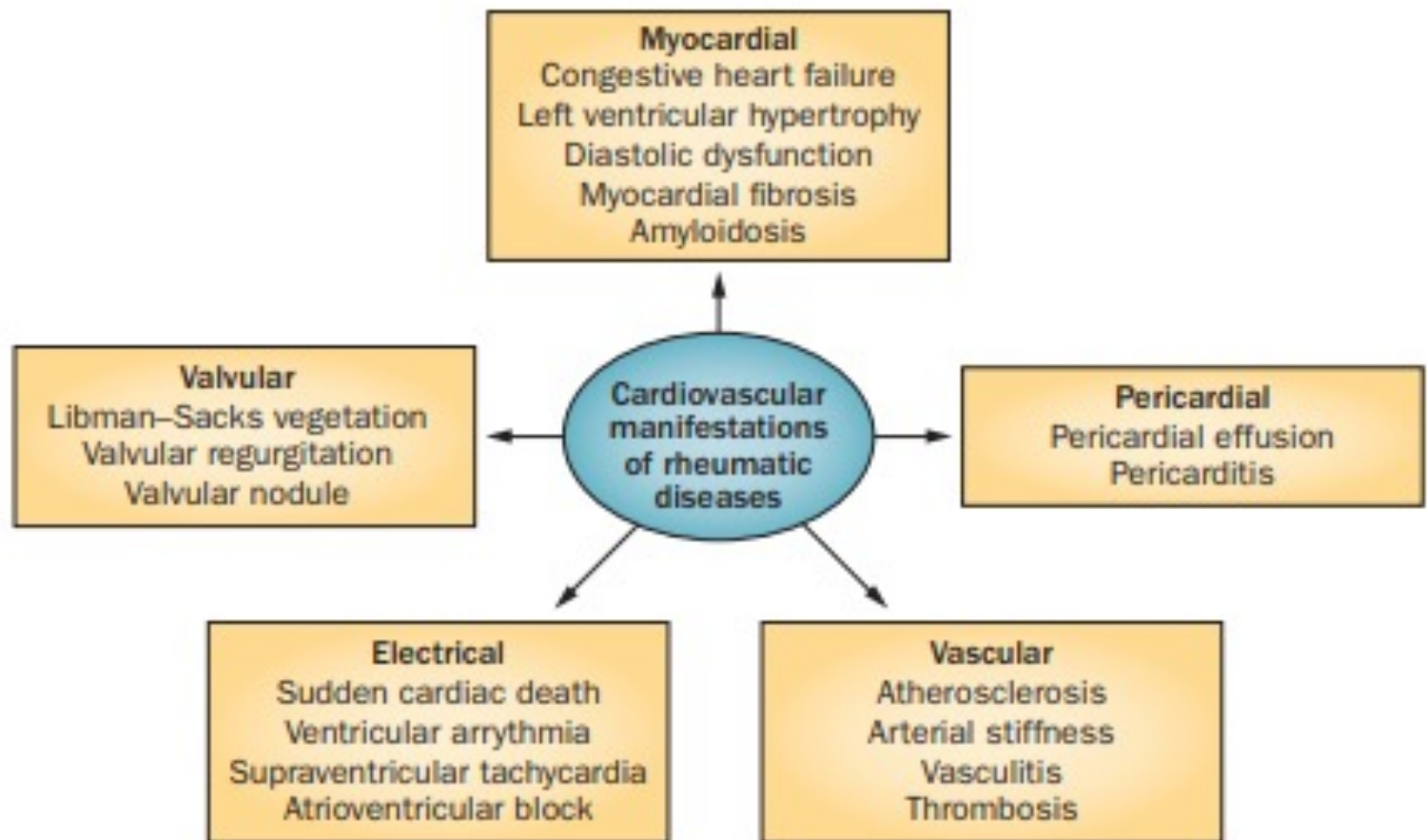
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Ποια ρευματικά νοσήματα προσβάλλουν τη καρδιά και ποια σημασία τους
- Ποια τα συνήθη κλινικά σύνδρομα?
- Ποια η βέλτιστη διάγνωση και τεκμηρίωση?
- Ποιά η παθοφυσιολογική βάση?

Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease

Megha Prasad, Joerg Hermann, Sherine E. Gabriel, Cornelia M. Weyand, Sharon Mulvagh, Rekha Mankad, Jae K. Oh, Eric L. Matteson and Amir Lerman

Prasad, M. et al. *Nat. Rev. Cardiol.* **12**, 168–176 (2015); published online 23 December 2014; doi:10.1038/nrcardio.2014.206



Καρδιά και φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα: Κύρια Σημεία

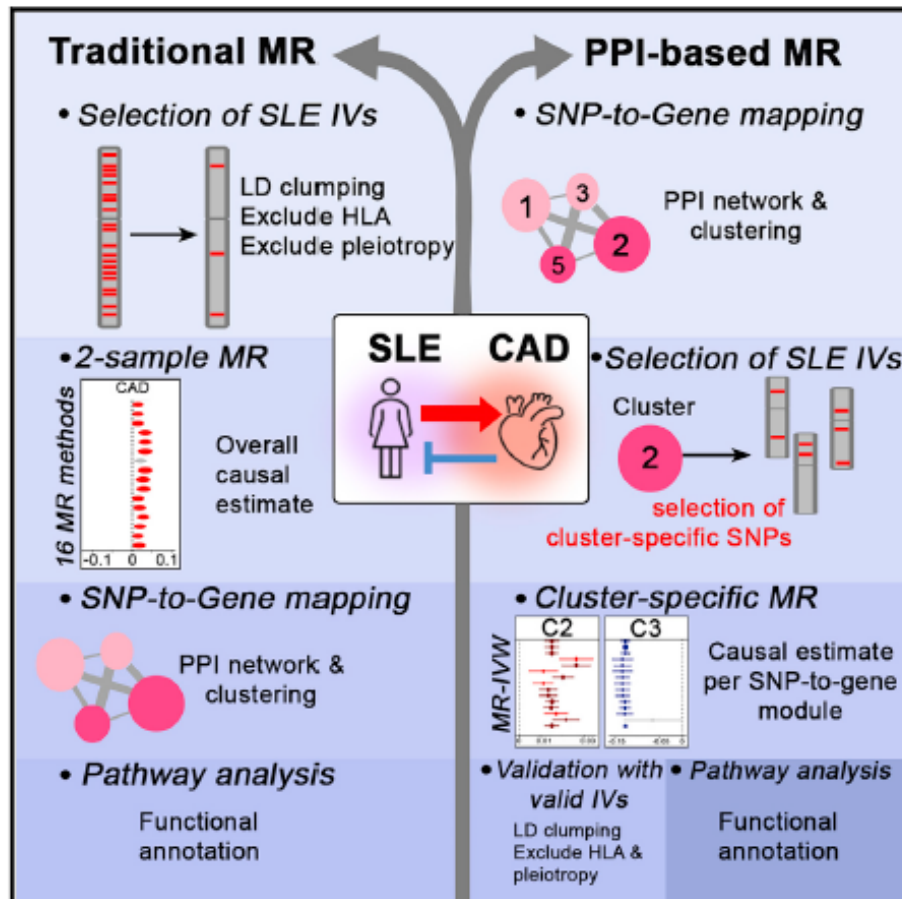
- Η καρδιαγγειακή νόσος στα αυτοανοσα είναι συχνότερη, μπορεί να είναι άτυπη, να έχει αβληχρη συμπτωματολογία και έχει χειρότερη πρόγνωση
 - επιθετική τροποποίηση παραγόντων κινδύνου
- Μείωση φλεγμονής: T2T treat to target όπως και στην υπέρταση, τα λιπίδια και το διαβήτη
 - Στόχος: ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα. Χρήση συνδυασμού συμβατικών και στοχευμένων θεραπειών (βιολογικοί παράγοντες, αναστολείς κινασών)
- ΗΚΓ και US καρδιάς και καρωτίδων στην αρχή και περιοδικά ιδίως σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο
 - Δεν ξεχνώ τη μικροαγγειοπάθεια!!!
- Χαμηλός ουδός διερεύνησης αβληχρών συμπτωμάτων
- Οψιμες επιπλοκές από τη καρδιά που εμφανίζονται αρκετά χρόνια μετά την εκδήλωση της νόσου όταν η νόσος φαίνεται να έχει υφεθεί
- Η κλινική συσχέτιση υποκλινικών ευρημάτων στην απεικόνιση της καρδιάς ασαφής.

ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ

CARDIORHEUMATOLOGY AND BEYOND

Common causative pathways between CAD and SLE

Graphical abstract



Article

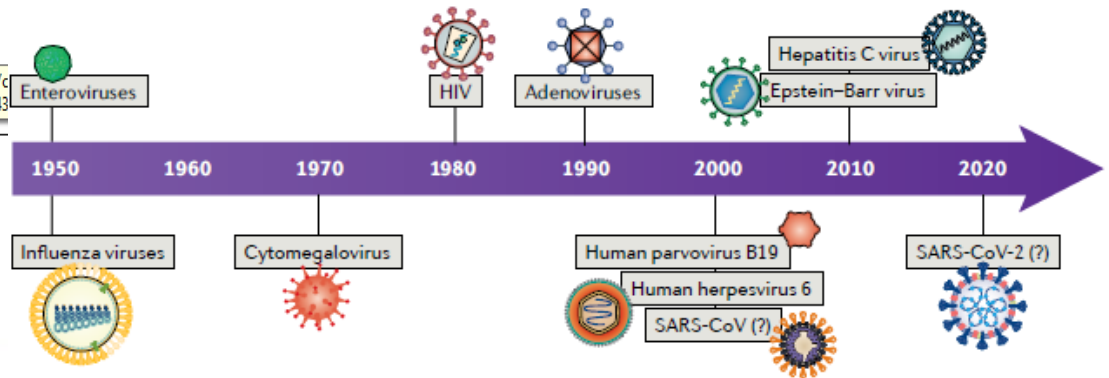
Mendelian randomization and pathway analysis demonstrate shared genetic associations between lupus and coronary artery disease

Highlights

- Genetic predisposition to SLE confers risk of CAD
- Increased CVD risk in SLE involves atherosclerosis rather than cardiac dysfunction
- PPI-based MR identifies pathways with causal implications between SLE and CAD
- Pathway analysis informs therapeutic selection for managing CAD in SLE

Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eha043>



NATURE REVIEWS CARDIOLOGY

EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS IS BAD FOR THE HEART

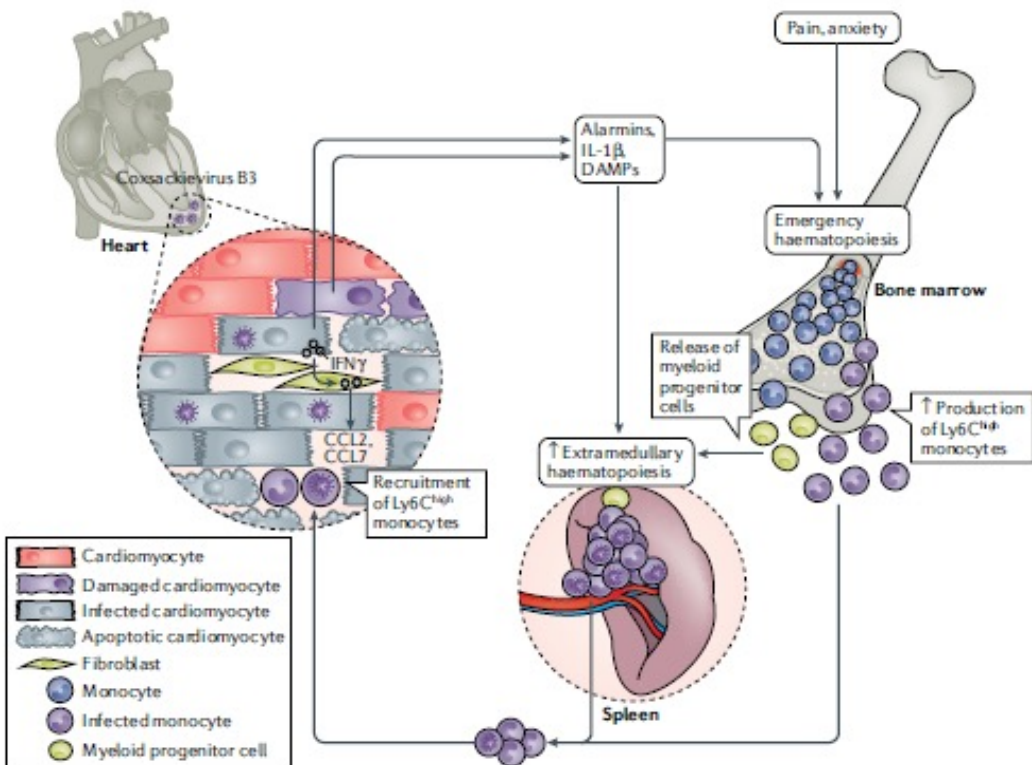


Fig. 2 | Cardiosplenic axis in coxsackievirus B3-induced myocarditis. In the heart, coxsackievirus B3 infection of