

**Bruno Laganà, Andrea Picchianti, Flavia Del Porto**

**Cattedra ed U.O.C di Allergologia, Immunologia Clinica e Reumatologia,  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Roma “La  
Sapienza”, Azienda Ospedaliera Sant’Andrea.**

**Direttore Prof. Raffaele D’Amelio**

**Diagnosi precoce dell’Artrite Reumatoide: aspetti clinici e  
farmacoeconomici**

L’artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune, ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da una sinovite erosiva che colpisce prevalentemente le articolazioni, ma che spesso si può accompagnare a manifestazioni cliniche extra-articolari come quelle che coinvolgono occhio, cute, cuore, polmone e vasi.

La diagnosi precoce è di grande importanza, poiché negli ultimi anni si sono resi disponibili dei trattamenti che, se instaurati tempestivamente, possono modificare in maniera notevole il decorso della malattia.

Nella maggior parte dei pazienti si evidenzia un decorso clinico ad andamento cronico fluttuante che, nonostante la terapia, conduce progressivamente alla distruzione e alla deformità articolare fino all’anchilosi con conseguente grave impedimento funzionale.

L’AR, come la maggior parte delle malattie ad andamento cronico, presenta un rilevante impatto economico e sociale sia per il singolo individuo che per il

Sistema Sanitario Nazionale e l'utilizzo dei farmaci biologici ha notevolmente contribuito ad aumentare il costo medio dei farmaci per paziente, incidendo così in maniera rilevante sui costi diretti.

L'incidenza dell'AR è massima tra i 40 e i 60 anni negli uomini e tra i 35 e i 55 anni nelle donne, coinvolgendo così soggetti in piena attività lavorativa con conseguente perdita economica individuale, familiare e sociale (costi indiretti, correlati alle risorse perse), in quanto un'elevata percentuale di soggetti dopo alcuni anni dalla diagnosi risulterà inabile al lavoro o verrà sottoposta ad un intervento di artroprotesi. In Italia si stima che il 22% dei circa 400.000 malati presenti in Italia è costretto ad abbandonare ogni tipo di lavoro ed il 10% necessita di frequenti ricoveri o assistenza continuata. Anche l'aspettativa di vita diminuisce, soprattutto per l'aumento della frequenza delle infezioni, delle malattie cardiovascolari, renali e polmonari.

I casi refrattari ai comuni interventi terapeutici non sono rari; inoltre, molti dei farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD's) sono interrotti entro cinque anni a causa della parziale efficacia clinica e/o della tossicità.

Attualmente tre agenti che bloccano il TNF-alpha, molecola centrale nell'infiammazione che caratterizza tale patologia, sono stati approvati per l'uso clinico in Europa e negli Stati Uniti; questi agenti, sintetizzati attraverso tecniche di bioingegneria, sono l'infliximab (Remicade), l'etanercept (Enbrel) e l'adalimumab (Humira). L'infliximab è un anticorpo monoclonale anti-TNFalpha chimerico murino-umano, l'etanercept è una proteina di fusione fra recettore

solubile del TNF $\alpha$  e la porzione Fc di una immunoglobulina, l'adalimumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato. Tutti bloccano il legame del TNF con il recettore.

Queste terapie dovrebbero essere iniziate precocemente, in associazione con i farmaci di fondo più comuni, nei pazienti che presentano forme aggressive e rapidamente invalidanti. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che i primi 3-4 mesi di storia clinica di questi soggetti rappresentano la fase critica della malattia: è in questo periodo che si verificano quelle alterazioni ossee e cartilaginee responsabili del danno funzionale e della relativa disabilità. La terapia, quindi, deve essere affrontata come un' emergenza medica, intraprendendo trattamenti efficaci il più presto possibile.

Diversi trials clinici dimostrano che gli inibitori del TNF- $\alpha$  possono determinare un rapido miglioramento dei sintomi e dei segni dell'AR, migliorare la qualità di vita e proteggere le articolazioni dal danno strutturale, soprattutto quando usati con il methotrexate in una fase molto precoce di malattia. Sono farmaci di cui resta da chiarire il profilo di sicurezza e l'efficacia a lungo termine, ma rappresentano un'importante opportunità terapeutica nei pazienti con AR.

Esistono evidenze aneddotiche di possibile guarigione dell'AR trattata aggressivamente in fase molto precoce, cioè entro 12 settimane dall'insorgenza dei sintomi, con conseguente riduzione e, quindi, interruzione della terapia, anche se ancora manca follow up a lungo termine.

Risulta ormai urgente individuare criteri che possano favorire una precocità di diagnosi, non sempre possibile basandosi sui classici criteri internazionali. A tale proposito, Paul Emery ha recentemente proposto dei criteri per il sospetto di AR in fase precoce : rigidità mattutina di circa 30 minuti, coinvolgimento delle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee con gronda positiva, tumefazione di più di 3 articolazioni.

Aggressività terapeutica e precocità d'intervento, prima cioè dei danni anatomici irreversibili, sono concetti ormai acquisiti a livello internazionale.

Se il passaggio di un paziente con AR da una classe funzionale avanzata con notevole disabilità ad una classe di livello inferiore comporta evidenti vantaggi in termini di costi indiretti, la possibilità di rallentare significativamente o bloccare l'evoluitività della malattia produce chiaramente un minore disagio economico individuale e sociale di questa malattia.

E' dunque necessario utilizzare le più moderne indagini bioumorali e di imaging, come la determinazione degli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato, l'Ecografia articolare o la Risonanza Magnetica, per facilitare diagnosi precoci di forme oligo o poliarticolari che non soddisfino ancora i criteri diagnostici classici.

Infatti, l'Ecografia e/o la Risonanza Magnetica sono in grado di documentare già dalle prime settimane di malattia ipertrofia della sinovia, lesioni preerosive come l'edema osseo o le cisti subcondrali e, infine, danni erosivi e microerosivi non documentabili con la radiografia standard, contribuendo così a ridurre il tempo necessario alla diagnosi e all'instaurazione di una corretta e tempestiva terapia, con

conseguente miglioramento della qualità di vita dei pazienti e minore frequenza di gravi disabilità.

La precocità dell'intervento terapeutico con anti-TNFalpha non appare dunque un obiettivo primario solo in termini etici, vista la notevole efficacia in termini di rallentamento o arresto dell'evoluitività disabilitante della malattia, ma un obiettivo primario anche per valutazioni di tipo strettamente economico.