

ARTRITE REUMATOIDE

Che cosa è l'artrite reumatoide ?

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, con importante coinvolgimento del sistema immunitario. Non è nota la causa, mentre sono stati identificati alcuni fattori favorenti, inclusa una predisposizione genetica. Sono colpite le articolazioni, con tendenza ad un'evoluzione ciclica con periodi di remissione clinica e riacutizzazioni. Il danno più importante è dato dalla infiammazione del panno sinoviale che riveste i capi articolari ed erosione progressiva dei tessuti cartilagineo ed osseo. Più raramente, oltre al sistema articolare sono presenti patologie a carico di altri organi e tessuti.

E' una malattia frequente?

Il numero di casi di AR presente nelle diverse popolazioni è simile, anche se esistono delle notevoli eccezioni, dovute ad influenze genetiche ed ambientali. In Europa ed in Italia, la prevalenza (persone malate in una popolazione) oscilla intorno allo 0.5-2% dei soggetti di età superiore ai 15 anni, con una frequenza da 2 a 4 volte superiore nel sesso femminile. L'incidenza (numero di nuovi casi per anno) è approssimativamente di 0.1-0.2 nuovi casi ogni 1000 abitanti per gli uomini e 0.2-0.4 per le donne. La malattia è presente in tutte le età, con un picco di incidenza nei giovani adulti e nelle donne in premenopausa.

E' importante la predisposizione genetica?

E' una malattia in cui è chiaramente dimostrabile una predisposizione genetica. Ciò non significa che un individuo geneticamente predisposto necessariamente svilupperà la malattia, ma avrà una potenzialità latente a farlo, sotto l'effetto di fattori scatenanti, tra i quali le infezioni intercorrenti virali o batteriche, i traumi, gli interventi chirurgici, lo stress psicologico e così via.

L'influenza della predisposizione genetica è suggerita dalla più elevata frequenza di malattia nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti, 12% e 4% rispettivamente.

Di particolare importanza è il fatto di ereditare alcuni geni (e non altri) appartenenti al sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) di classe II, presenti sul cromosoma 6. Questi geni sono rilevanti nel condizionare la risposta immunitaria. Se un genitore ha l'AR o un'altra malattia autoimmune, il rischio che un figlio abbia una malattia autoimmune non è di molto più elevato rispetto alla popolazione generale. Tale rischio diventa più reale se entrambi i partner sono affetti da AR o altre malattie autoimmuni.

Quali sono le alterazioni cellulari ?

L'esordio dell'AR, in un paziente geneticamente suscettibile, può essere attribuito ad un agente scatenante di natura esogena, come un agente infettivo, oppure ad un agente di natura endogena. In tal senso un potenziale meccanismo scatenante potrebbe essere la espressione di antigeni (solitamente nascosti) nel corso di un'infezione o da un microrganismo con con una struttura simile a quella di un autoantigene cartilagineo; un'altra ipotesi, infine, considera l'attivazione di un

virus endogeno nei condrociti, con conseguente danno cartilagineo, liberazione di autoantigeni ed avvio del processo autoimmune.

Sono stati proposti diversi modelli per tentare di spiegare la patogenesi dell'AR: uno di essi considera centrale il ruolo dei linfociti T, ed un altro, nato dalla considerazione che la quantità di citochine prodotte dalle cellule T nello strato sinoviale risulta esiguo rispetto alle citochine prodotte da altre popolazioni cellulari, ritiene più decisivo il ruolo dei macrofagi. Ciò che comunque appare rilevante, in entrambi i modelli citati, è il ruolo di due citochine (molecole che partecipano al lavoro coordinato delle varie cellule del sistema immunitario), l' interleuchina-1 (IL-1) e il tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), nella patogenesi del processo immuno-infiammatorio reumatoide. In realtà, la patogenesi dell'AR è notevolmente complessa: essa coinvolge l'attivazione ed infiltrazione di numerose cellule circolanti come i neutrofili, i macrofagi e i linfociti T e B, l'attivazione e replicazione dei sinoviociti fibroblasto-simili e macrofago-simili, il rilascio di numerosi mediatori dell'infiammazione incluse citochine, prostaglandine, metalloproteinasi, il rilascio di fattori neoangiogenetici (fig.1).

Dall'approccio all'AR quale patologia derivante soprattutto da uno squilibrio citochinico, con aumento delle citochine pro-infiammatorie rispetto alle citochine anti-infiammatorie, sono derivate innovative ed importanti implicazioni terapeutiche, con diversi farmaci già disponibili ed altri in fase di avanzata sperimentazione.

Come inizia la malattia ?

L'AR può insorgere in maniera subdola o rapida, possono essere coinvolte piccole e/o grandi articolazioni ed il tipo e numero di articolazioni colpite può essere variabile.

Talvolta alcuni sintomi quali febbre, perdita di peso e stanchezza precedono o accompagnano la fase d'esordio o le riacutizzazioni della malattia .

Nella pratica clinica ci si può trovare di fronte ad una forma di AR recente, ad una forma progressiva o ad una forma tardiva.

La variabilità genetica e la diversità della natura e dell'entità dei fattori scatenanti, così come la durata della esposizione a questi ultimi, fanno sì che si abbiano diverse forme di attività e di modalità di decorso. Si hanno, infatti, forme pauci o oligoarticolari di lieve entità, forme ad esordio e decorso violento con possibili riesacerbazioni e remissioni spontanee o indotte dalla terapia, forme lentamente progressive o più rapidamente progressive e destruenti l'articolazione, forme senza manifestazioni extra-articolari, oppure malattie caratterizzate da importanti coinvolgimenti extra-articolari.

Durante la valutazione del danno articolare è importante prestare attenzione alla limitazione dei movimenti, all'instabilità dell'articolazione, ai disallineamenti, alle sublussazioni, alla perdita della cartilagine articolare responsabile del fenomeno degli scrosci.

Come è la sua evoluzione clinica ?

E' possibile suddividere l'evoluzione della malattia in stadi:

- il primo stadio è caratterizzato dall'inizio del processo autoimmune. Si ha l'interazione tra cellule presentanti l'antigene (APC), linfociti T e linfociti B, nonché la produzione di mediatori dell'infiammazione e di anticorpi. Clinicamente **può esser presente febbre, rigidità mattutina e modesti dolori articolari, soprattutto alle piccole articolazioni di mani e piedi.** Non sono ancora presenti danni dal punto di vista anatomopatologico, quindi un trattamento precoce è caratterizzato da una notevole frequenza di successi terapeutici.

- Con il secondo stadio si assiste ad un'amplificazione del processo autoimmune che conduce ad una massiva infiltrazione della sinovia da parte delle cellule infiammatorie; inizia altresì il processo neoangiogenetico a livello della membrana sinoviale ed aspetti erosivi cartilaginei. **Le articolazioni si presentano tumefatte, calde e dolenti, talvolta con essudato articolare.** E' possibile la presenza di noduli reumatoidi iuxtaarticolari. La risposta al trattamento immunosoppressivo è buona.

- Il terzo stadio consiste in una persistenza da diversi mesi del processo autoimmune, con formazione del panno sinoviale, completa erosione cartilaginea ed inizio delle erosioni ossee, che è possibile dimostrare radiologicamente insieme con osteopenia iuxtaarticolare. **Le articolazioni calde, tumefatte e dolenti presentano frequentemente essudato, e sono possibili deformità articolari precoci e noduli reumatoidi.** A questo punto, essendosi ormai instaurato un danno irreparabile, la risposta terapeutica sarà solo parziale.

- Il quarto stadio presenta erosioni delle strutture ossee subcondrali, infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle strutture cartilaginee ed aumento del

panno sinoviale. I legamenti articolari si presentano distesi e dolenti, vi è spesso osteoartrite secondaria, ulteriore perdita di strato cartilagineo, severe erosioni ossee e scomparsa dello spazio intraarticolare. Vi è un'elevata produzione di essudato nella sinovia, **alterazioni funzionali, deformità articolari come la deviazione ulnare delle metacarpofalangee o le varie deformità di mani e piedi** (fotografie). A questo stadio l'efficacia del trattamento causale immunosoppressivo è ulteriormente ridotto per il danno irreversibile delle strutture osteocartilaginee. Il paziente è comunque ancora suscettibile di miglioramento se sono presenti osteoartrite secondaria e manifestazioni sistemiche. E' questo lo stadio in cui può essere necessario ricorrere ad interventi chirurgici od impianto di protesi.

Può colpire anche soggetti giovani ?

L'AR che insorge nell'infanzia e nell'adolescenza (fino a 16 anni) ha caratteristiche comuni peculiari per cui si è coniato il termine di Artrite Reumatoide giovanile. Si ha una forma poliarticolare che è simile all'AR dell'adulto, con maggiore frequenza della **febbre** e con più accentuata reattività del sistema immunitario, quindi con **splenomegalia** nel 20% dei casi e **linfadenopatia** nel 40%. Altra forma è la **pauci o monoarticolare**, ove spesso è coinvolto il ginocchio. Le analisi di laboratorio non documentano il fattore reumatoide sierico, mentre possono esser presenti anticorpi antinucleo. Non si hanno noduli reumatoidi, la splenomegalia è presente nel 25% dei casi e si ha spesso un'**irite o un'iridociclite** che, se non trattate, possono portare a cecità. Una terza forma, responsabile del 20% di tutti i casi di AR giovanile è la **malattia di Still**, che si caratterizza dalla presenza di **febbre elevata, leucitosi neutrofila, assenza di fattore reumatoide, linfadenopatia in oltre l'80% dei casi, splenomegalia nel 75%, pericardite e/o**

pleurite nel 35%, irite nel 5%, senza noduli reumatoidi. In alcuni casi l'esordio di questa variante può essere nell'età adulta.

Come si fa la diagnosi ?

Nel 1987 l'American College of Rheumatology (ACR) ha fissato i criteri per poter porre diagnosi di Artrite Reumatoide (tab. 1).

TABELLA 1
CRITERI ACR (1987) PER LA CLASSIFICAZIONE
DELL'ARTRITE REUMATOIDE (AR)

Rigidità mattutina di almeno un'ora
Artrite di 3 o più regioni articolari
Artrite delle articolazioni della mano
Artrite simmetrica
Noduli reumatoidi
Fattore reumatoide (FR) sierico
Tipiche alterazioni radiografiche

Per la diagnosi di AR devono essere soddisfatti almeno 4 dei 7 criteri;
i primi 4 criteri devono essere presenti da almeno 6 settimane

La forma classica di AR è caratterizzata da **coinvolgimento articolare simmetrico che può esprimersi clinicamente con rigidità mattutina, dolore spontaneo e/o accentuato dalla mobilizzazione articolare, tumefazione, rossore, calore e alterazione funzionale.** Sono interessate più comunemente le articolazioni delle mani, i polsi, le ginocchia e i piedi, ma le forme più severe di malattia coinvolgono in maniera più estesa le grandi articolazioni contenenti una maggiore quantità di tessuto sinoviale: **oltre alle ginocchia vengono quindi coinvolti anche i gomiti e le spalle.** Comunque, ogni altra articolazione può essere alterata dal processo sinoviteico, comprese caviglie, anche, colonna cervicale, articolazione temporo-mandibolare, acromio-clavicolare, condro-sternale.

I *dati di laboratorio* più caratteristici sono: **aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR), aumento della concentrazione delle globuline**

sieriche. Tuttavia il dato più caratteristico, anche se non specifico, è il **fattore reumatoide**, che è un'autoanticorpo che reagisce con una porzione delle immunoglobuline IgG. I fattori reumatoidi sono presenti nel siero del 70% dei pazienti con AR, anche se presenza di fattore reumatoide non è sinonimo di AR, essendo rilevato nel siero di pazienti con numerose altre condizioni patologiche, quali altre connettiviti, infezioni virali, lebbra, leishmaniosi, endocardite batterica subacuta, tubercolosi, epatopatie, sarcoidosi, crioglobulinemia. Possono anche essere presenti, ma con minore rilevanza diagnostica: anemia, iposideremia, aumento della fosfatasi alcalina. In alcuni soggetti possono essere positivi altri autoanticorpi per fattori antinucleari (ANA) e fattori nucleari estraibili (ENA).

Accanto ai dati clinici e di laboratorio è importante la **valutazione radiologica** che consente di documentare l'entità del danno articolare e la sua progressione: si passa dalla tumefazione dei tessuti molli prodotta dall'ipertrofia sinoviale articolare e dal versamento articolare, all'osteoporosi dell'osso periarticolare, alla scomparsa dello spazio articolare secondaria all'erosione cartilaginea, fino alle erosioni e deformità ossee.

Oggi, studi ultrasonografici e di risonanza magnetica permettono una più precoce e più fine documentazione di coinvolgimento articolare, anche se non si sono ancora imposti nella pratica clinica non tanto per i costi, quanto soprattutto per la mancanza di standardizzazione delle lesioni rilevate.

...ma non è solo una malattia delle articolazioni!

In effetti, l'AR può essere caratterizzata da diverse manifestazioni extraarticolari.

Noduli sottocutanei sono presenti nel 20% dei pazienti con positività del fattore reumatoide, raramente nell'AR sieronegativa. Sono espressione di vasculite

dei piccoli vasi ed istologicamente è presente necrosi fibrinoide centrale circondata da fibroblasti in proliferazione. Si sviluppano su aree di pressione e risultano ben adesi al periostio sottostante. Si ha una loro riduzione con l'utilizzo degli immunosoppressori anche se, paradossalmente, il methotrexate può incrementarne il numero, soprattutto a livello dei tendini delle dita, pur essendoci una buona risposta clinica.

Tra le **anormalità ematologiche** la più frequente è l'anemia, la cui origine può riconoscere diverse cause quali iposideremia, ridotti livelli di eritropoietina, ridotta risposta midollare all'eritropoietina, incremento della eritrofagocitosi, utilizzo di farmaci.

Per quanto concerne le piastrine, è possibile che i pazienti con AR presentino aumento del numero delle piastrine, il cui livello è correlato con il numero di articolazioni coinvolte da sinovite acuta e con manifestazioni extra-articolari. Pur non conoscendone esattamente la causa è stato proposto che l'aumento del numero delle piastrine possa rappresentare un incremento compensatorio ad uno stato di coagulazione intravascolare.

Le piastrine possono altresì essere ridotte: ciò potrebbe essere dovuto all'utilizzo di farmaci o alla presenza di **sindrome di Felty**, cioè AR con leucopenia e splenomegalia.

Può esser presente anche eosinofilia a causa dell'utilizzo di alcuni farmaci, come i sali d'oro, o per la presenza di alcune citochine e fattori chemiotattici per gli eosinofili, soprattutto IL-5. Lo stato di ipereosinofilia è più frequentemente correlato a complicanze polmonari.

E' frequente uno stato di linfadenopatia, che spesso si riduce con il controllo farmacologico dell' AR.

Il coinvolgimento epatico si limita solitamente ad un aumento degli enzimi epatici, specie glutammico-ossalacetica e fosfatasi alcalina, con ritorno alla normalità conseguente al controllo dell'attività di malattia. Istologicamente sono presenti solo minime alterazioni non-specifiche caratterizzate da infiltrazione mononucleare periportale.

L'interessamento dell'**apparato polmonare** è abbastanza frequente, con versamento pleurico spesso asintomatico, che può risolversi spontaneamente o richiedere trattamento. La sua persistenza può favorire l'insorgenza di fibrosi. I noduli reumatoidi polmonari sono associati a nodulosi reumatoide sottocutanea e a presenza di fattore reumatoide sierico. Sono presenti in sede periferica, possono cavitare e causare versamento pleurico o fistole bronco-pleuriche. Il trattamento delle manifestazioni articolari spesso migliora anche i noduli polmonari. L'associazione di pneumoconiosi ed AR caratterizza la cosiddetta sindrome di Caplan, che può presentarsi con nodulosi reumatoide polmonare o diffusa fibrosi interstiziale. In questi casi la malattia è scarsamente rispondente al trattamento, tranne alcuni sottogruppi di pazienti che rispondono ad una terapia immunosoppressiva aggressiva.

Meccanismi di vasculite, di formazione nodulare, amiloidosi, sierosite e valvulite possono interessare **il cuore**. La manifestazione più frequente è la pericardite; anche il coinvolgimento valvolare è frequente, ma è raro che raggiunga significatività emodinamica. La fibrosi miocardica può condurre più facilmente soggetti con AR ad insufficienza cardiaca congestizia ed un precoce coinvolgimento fibroso miocardico può essere documentato ecocardiograficamente attraverso la rilevazione di precoci disfunzioni della fase diastolica.

Sintomi oculari sono la cheratocongiuntivite secca, presente nel 10-35% dei pazienti con AR, meno frequentemente episclerite o sclerite, raramente uveiti e

cheratiti ulcerative. Bisogna, inoltre, tener presente le eventuali complicanze oculari iatrogene come la cataratta ed il glaucoma indotti dai corticosteroidi, i depositi congiuntivali e corneali indotti dai sali d'oro, la cheratopatia o la retinopatia da idrossiclorochina.

Per ciò che riguarda il coinvolgimento del **sistema nervoso**, da ricordare la mononeurite multipla e la compressione dei nervi periferici, quest'ultima correlata con la severità della sinovite ed il cui esempio più frequente è la sindrome del **tunnel carpale**. Importante per la potenziale gravità clinica è la **sublussazione atlantoassiale**, causata dall'erosione del processo odontoide o dalla erosione del legamento trasverso della prima vertebra cervicale, alle volte responsabile di mielopatia da compressione. Il sistema nervoso centrale può essere interessato da processi vasculitici, da noduli reumatoidi, da amiloidosi con possibili espressioni cliniche di ischemia, emorragia, meningite, encefalopatia.

Il **coinvolgimento muscolare** primario è molto raro; più frequentemente la debolezza muscolare è da ascrivere all'atrofia secondaria all'infiammazione articolare o a problematiche neurologiche. I cortisonici e, più raramente, la penicillamina e la idrossiclorochina sono farmaci responsabili di alcuni casi di miopatia.

Normalmente i **reni** vengono risparmiati dall'AR, anche se raramente si sono osservati casi di glomerulonefrite membranosa, vasculite ed amiloidosi. E' invece frequente una nefropatia indotta farmacologicamente, soprattutto da anti-infiammatori non steroidei, ciclosporina, sali d'oro e d-penicillamina.

L'amiloidosi raramente complica il decorso dell'AR, quale risultato di un'infiammazione attiva di lunga durata, con livelli sierici della proteina amiloide A elevati per stimolazione citochinica. Ogni organo può essere infiltrato

dall'amiloide secondaria che complica l'AR, soprattutto cuore, reni, fegato, milza, intestino e cute.

Raramente la **vasculite reumatoide** si presenta all'esordio dell'AR, più spesso vi è una storia clinica di diversi anni. Tali soggetti presentano elevati livelli sierici di fattore reumatoide e delle molecole di adesione ICAM-1 e ICAM-3; una maggiore predisposizione alla vasculite si ha in presenza di omozigosi per l'allele DRB1*0401.

Dal coinvolgimento dei vasi di piccolo e medio calibro si possono avere **noduli sottocutanei o mononeurite multipla**, oppure **infarti periungueali o ulcere agli arti inferiori**. Più raramente vi può essere coinvolgimento viscerale con estensione vasculitica intestinale, coronarica e cerebrale. Responsabile del danno parietale sono gli immunocomplessi, anche se altre cause concomitanti possono contribuire alla severità del danno, come la presenza di crioglobuline, insufficienza venosa, arteriosa, edema, trauma ed uso di cortisonici.

Nella tabella 2 sono riportati i fattori prognostici di severità dell'AR.

Tabella 2. Fattori prognostici di severità
Presenza di fattore reumatoide
Presenza di alleli HLA DR4
Precoce insorgenza di erosioni articolari
Incremento numero articolazioni coinvolte
Invalità precoce
Età più avanzata all'esordio
Manifestazioni extra-articolari

Da DM Lee, ME Weinblatt. LANCET 2001; 358:903-11

Quali sono gli obiettivi della terapia ?

In una patologia cronica così potenzialmente distruttiva e, quindi, invalidante, **alleviare i sintomi, conservare la funzionalità articolare, prevenire il danno strutturale e le deformità, mantenere lo stile di vita** del paziente il più possibile normale sono i principali obiettivi del trattamento nell'AR.

La **fisioterapia** riveste un ruolo di primaria importanza in quanto contribuisce a limitare il dolore e la tumefazione articolari, a ripristinare il movimento articolare, a migliorare il tono muscolare e la resistenza fisica.

Anche alcune procedure chirurgiche correttive sono da tenersi in considerazione nella gestione multidisciplinare di questa malattia: tra le più frequentemente utilizzate sono senz'altro da ricordare la fusione cervicale per la sublussazione, la decompressione del tunnel carpale, l'artroplastica sostitutiva e l'artroplastica per escissione.

In realtà, oggi, è sempre meno frequente l'utilizzo delle tecniche chirurgiche, soprattutto per il diverso approccio al trattamento farmacologico. Infatti, fino a non molti anni addietro, si utilizzavano inizialmente i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) e/o i corticosteroidi e, solo in un secondo tempo (spesso tardivamente) era consigliato l'utilizzo degli antimalarici, dei sali d'oro o della sulfasalazina, o, ancora successivamente, il methotrexate, l'azatioprina o la penicillamina.

Attualmente l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, tra cui soprattutto il methotrexate, la leflunomide e la ciclosporina associati alla idrossiclorochina o salazopirina, sono considerati gli unici farmaci in grado di modificare il decorso della malattia.

Recentemente, sono stati introdotti, per le forme cliniche che non rispondono a questi farmaci, anche farmaci biologici quali gli anti-TNF, da soli o in diversa combinazione tra loro, che hanno notevolmente migliorato la prognosi di questa patologia potenzialmente invalidante.

Quanto è attiva la malattia?

Oggi è possibile quantizzare l'attività di malattia, così che risulta più semplice sia per il medico che per il paziente il monitoraggio della risposta terapeutica.

Esistono numerose tecniche di valutazione soggettiva del dolore, dell'attività di malattia e dello stato di salute che, forniscono misure valutabili su scala continua.

Abbiamo inoltre tests che si basano sul conteggio delle articolazioni tumefatte e/o dolenti, oppure altri metodi (figura), che danno una quantizzazione dell'impegno di ogni articolazione in base alla presenza di **dolore**, **reazione** o **retrazione** conseguente alla palpazione dell'articolazione stessa. Vi sono poi diversi questionari (un esempio è riportato nella tabella 3) che indagano circa le possibilità fisiche dei pazienti a svolgere azioni quotidiane, dalle più semplici alle più complesse.

Tabella 3			
E' in grado di	Senza difficoltà	Con qualche difficoltà	Con molta difficoltà
Vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe, abbottonarsi gli abiti?			
Lavarsi i capelli?			
Alzarsi da una sedia senza braccioli?			
Salire e scendere dal letto?			
Tagliare la carne?			
Portare alla bocca un bicchiere pieno?			
Aprire una confezione di latte?			
Passeggiare in pianura?			
Salire 5 gradini?			
Lavare e asciugare il corpo?			
Fare un bagno nella vasca?			
Utilizzare i servizi igienici da solo?			
Prendere un peso di 2 kg in alto?			
Aprire la portiera della macchina?			
Aprire un barattolo?			
Aprire e chiudere il rubinetto?			
Fare la spesa?			
Salire e scendere dalla macchina?			
Passare l'aspirapolvere?			
Chinarsi per raccogliere un oggetto?			

Quali sono i farmaci più comunemente usati nell'Artrite Reumatoide?

I **farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)** vengono utilizzati come trattamento sintomatico. **La risposta ai diversi anti-infiammatori in commercio è individuale**, per cui alle volte è necessario proporre differenti FANS prima di individuare quello più efficace ad ogni singolo paziente. Tale categoria di farmaci è incapace di arrestare o ridurre l'attività di malattia. Il loro meccanismo di azione si esprime attraverso l'inibizione di un enzima, la cicloossigenasi (COX), cui fa seguito una ridotta sintesi di prostaglandine, importanti mediatori dell'infiammazione. Una recente classe di farmaci, gli anti-COX2, inibisce prevalentemente tale enzima a livello dei macrofagi e dei sinoviociti, riducendo così l'inibizione delle prostaglandine gastroprotettive a livello dello stomaco, causa quest'ultima di gastrolesività dei FANS tradizionali. Altri problemi clinici indotti dai FANS, oltre a quelli intestinali, riguardano il loro effetto a livello epatico, renale e sulle piastrine. Il loro utilizzo è anche responsabile di diversi casi di asma o altre reazioni da ipersensibilità.

Per ciò che riguarda la **terapia cortisonica**, è oggi di uso comune il loro utilizzo quale terapia "ponte" per 6-8 settimane, prima cioè dell'inizio dell'effetto dei farmaci immunosoppressori somministrati contemporaneamente. Possono essere utilizzati anche nelle fasi di recrudescenza della malattia o, in caso di fallimento della terapia con FANS ed immunosoppressori, possono essere somministrati ad una dose di mantenimento, possibilmente $\leq 10\text{mg/die}$ di prednisolone. In realtà mancano delle precise linee guida sull'utilizzo della terapia corticosteroidica nell'AR. L'uso indiscriminato a cui si è ricorso in passato è oggi notevolmente ridimensionato sia per la scarsa efficacia sulla progressione delle lesioni osteo-articolari, sia per gli innumerevoli effetti collaterali che spesso

aggiungono alla malattia di base una vera e propria sindrome iatrogena la “malattia cortisonica”, caratterizzata da un volto a luna piena, da turbe del metabolismo osseo, glucidico e lipidico, da aumento dei livelli di pressione arteriosa sistemica, da gastrolesività, da alterazioni gravi dell’accrescimento nei bambini, infine, da una vera e propria sindrome da astinenza da cortisone con recrudescenza di febbre, dolori ed astenia alla riduzione o sospensione di essi.

Una diversa possibilità di impiego dei cortisonici riguarda la somministrazione intra-articolare, se ad essere infiammate sono una o poche articolazioni. Infine, interessante è il loro impiego attraverso la somministrazione endovena di alte dosi del farmaco (pulse therapy) fino a 1000 mg per tre giorni consecutivi o a giorni alterni: a questa modalità di somministrazione si ricorre in caso di importanti manifestazioni della malattia, comprese le gravi manifestazioni extra-articolari. Dosi inferiori, 100-125 mg endovena (mini-pulses) si sono dimostrati capaci in alcuni casi di contrastare l’aggressività dell’AR.

Con l’utilizzo precoce dei **DMARDs (farmaci anti-reumatici modificatori di malattia)** in monoterapia si è assistito ad un netto miglioramento dell’infiammazione, con riduzione delle articolazioni dolenti e/o tumefatte e riduzione della VES e della proteina C reattiva, anche se è doveroso ricordare che alcuni DMARDs raggiungono una piena efficacia terapeutica anche dopo 6-8 settimane. I più utilizzati tra essi sono il **methotrexate**, i **sali d’oro**, gli **anti-malarici**, la **sulfasalazina**, la **d-penicillamina**, la **ciclosporina** e, più recentemente la **leflunomide**. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti trattati continua comunque ad avere una lenta progressione delle erosioni con danno articolare irreversibile documentato radiologicamente.

Tra i farmaci summenzionati, il **methotrexate** è considerato il farmaco principale per efficacia e tollerabilità in corso di AR. Esso è un antimetabolita che

possiede anche alcune proprietà anti-infiammatorie. Sebbene non siano riportate in letteratura remissioni durature, i risultati degli studi clinici sono di notevole interesse sia per la consistenza della **risposta clinica che si aggira intorno al 50-80% dei pazienti trattati** che per il documentato rallentamento della progressione delle erosioni. Il suo utilizzo consiste in somministrazioni settimanali alle dosi di 10-25 mg per via intramuscolare o endovena nella fase di induzione terapeutica, quindi può essere somministrato anche per via orale alla dose di 7.5-15 mg a settimana nella fase di mantenimento. E' necessario monitorizzare l'emopoiesi, la funzionalità epatica, la funzionalità polmonare. L'aggiunta di acido folico o acido folinico ne riduce le reazioni avverse, soprattutto alopecia, stomatiti e disturbi gastroenterici.

Un farmaco di recente utilizzo nell'AR è la **leflunomide**, inibitore di sintesi pirimidinica. La sua efficacia e tollerabilità sono buone, anche se bisogna monitorizzare anche con questo farmaco le funzioni emopoietica ed epatica. Sono stati descritti rari casi di ipertensione arteriosa, il cui meccanismo rimane da chiarire.

Un farmaco di notevole interesse per la sua selettività d'azione è la **ciclosporina A**, usualmente prescritta alla dose di 3-5 mg/kg/die. Essa agisce principalmente sui linfociti T e ne inibisce l'intima collaborazione coi linfociti B. Per tale motivo non possiede azioni citotossiche sulle cellule emopoietiche; il suo uso deve invece essere affiancato da un attento monitoraggio della pressione arteriosa e, soprattutto, della funzionalità renale. Per tale motivo si sconsiglia l'uso della ciclosporina insieme ad altri farmaci potenzialmente nefrotossici, come gli anti-infiammatori. **L'ipertrofia gengivale** è un effetto collaterale fastidioso, che si può ridurre di intensità suggerendo una costante ed efficace **igiene orale**. Esistono studi clinici che hanno documentato una riduzione nella frequenza di ipertrofia

gingivale somministrando mensilmente basse dosi di antibiotici, soprattutto azitromicina 500 mg per tre giorni consecutivi al mese. Altri effetti collaterali che potrebbero ridurre la accettazione della terapia da parte del paziente sono l'**ipertricosi** ed i **tremori**, entrambi reversibili alla riduzione o sospensione del farmaco. Gli effetti collaterali della ciclosporina potrebbero ridursi attraverso l'adozione di un regime di somministrazione che preveda periodi di sospensione della terapia settimanali o mensili.

Nelle terapie di combinazione oggi proposte con l'associazione di due, tre e talvolta quattro farmaci, preferenzialmente attivi su siti diversi del complesso meccanismo patogenetico dell'AR, i dosaggi di ogni singolo farmaco sono sensibilmente ridotti in modo da rendere minimi gli eventi avversi di ogni singolo farmaco. In queste terapie di combinazione, alcune collaudate ormai da lunga esperienza, altre più recenti e sulle quali si hanno a disposizione solo dati preliminari o parziali, il farmaco principale rimane il methotrexate, anche se una piccola rivoluzione sta nascendo dal recente utilizzo di una nuova categoria di farmaci: i **farmaci modificatori della risposta biologica**.

Per il momento questi farmaci, di cui ancora non si conoscono gli effetti a lungo termine, sono proposti solo in casi selezionati di pazienti che non hanno risposto ad almeno due DMARDS, di cui uno sia il methotrexate, assunti alla posologia adeguata e per un congruo periodo di tempo. Sono in commercio sia sotto forma di anticorpi chimerici monoclonali anti-TNF alpha la cui modalità di somministrazione è per via infusione lenta, sia sotto forma di recettori solubili del TNF da somministrare sottocute due volte a settimana. Essi appaiono generalmente ben tollerati e la risposta clinica appare di notevole interesse sia per la rapida risposta anti-infiammatoria, con **riduzione marcata di articolazioni tumefatte e dolenti e miglioramento delle manifestazioni extra-articolari, sia per l'arresto**

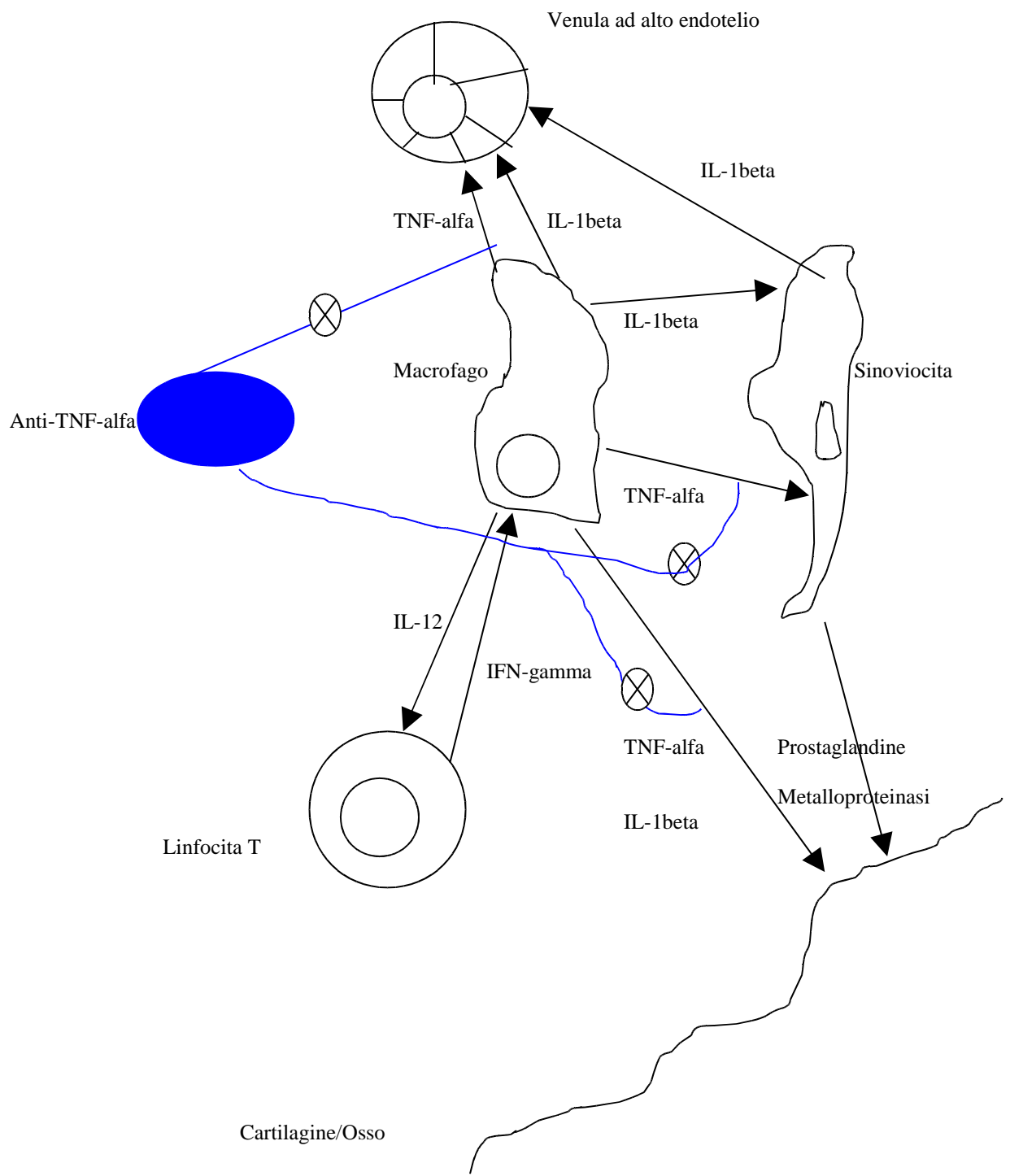
o la drastica riduzione della progressione delle erosioni, anche se sono necessari dati che confermino la attività nel tempo.

Nella tabella 4 sono riportati i principali meccanismi di azione dei farmaci anti-TNF alpha.

Tabella 4
Meccanismi d'azione della terapia con anti-TNF alpha
Neutralizzazione del TNF alpha sia solubile che (solo infliximab, anticorpo monoclonale anti-TNF) legato alle membrane delle cellule
Riduzione della sintesi di altre citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, GM-CSF)
Riduzione dell'infiltrazione leucocitaria nelle articolazioni per riduzione delle molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) e delle chemochine (IL-8, MCP-1)
Riduzione angiogenesi per riduzione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)
Riduzione infiammazione per riduzione sintesi prostaglandine e metalloproteinasi

E' necessario porre attenzione ad effetti collaterali potenzialmente seri come le sindromi simil-lupiche, in verità descritte solo in alcuni casi sporadici o, più frequentemente, le infezioni, in particolare tubercolosi ed infezioni fungine.

FIGURA 1. Meccanismi patogenetici implicati nell'Artrite Reumatoide



Il paziente affetto da Artrite reumatoide ha diritto ad esenzioni ?

Il "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti" (Dm 28 maggio 1999, n. 239) emanato in attuazione del "sanitometro" è stato pubblicato sul supplemento ordinario 174/L alla "Gazzetta Ufficiale" del 25 settembre.

Elenco delle prestazioni in regime di esenzione

Anamnesi e valutazione, definite brevi.
Storia e valutazione abbreviata.
Visita successiva alla prima
Alanina aminotrasferasi (ALT) (GPT) [S/U] Aspartato aminotrasferasi (AST) (GOT) [S]
Creatinina clearance
Ferritina [P/(Sg)Er]
Ferro [S]
Transferrina [S]
Urine conta di Addis
Urine esame chimico-fisico e microscopico
Complemento: C1q, C3, C3 ATT., C4 (ciascuno)
Emocromo: Hb, GR, GB, HCT, PLT, Ind. Deriv., F.L.
Fattore reumatoide
Proteina C reattiva (quantitativa)
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)
Prelievo di sangue venoso
Radiografia convenzionale (RX) segmentaria del/i distretto/i interessato/i
Scintigrafia ossea o articolare segmentaria
Artrocentesi, aspirazione articolare. Escluso: quella per biopsia delle strutture articolari (80.30), iniezione di farmaci (81.92), artrografia (88.32)
Valutazione protesica
Rieducazione motoria individuale in motuleso grave semplice, incluso: biofeedback, per seduta di 30 minuti (ciclo di dieci sedute)
Rieducazione motoria individuale in motuleso segmentale semplice, incluso: biofeedback, per seduta di 30 minuti (ciclo di dieci sedute)
Training deambulatore e del passo, incluso: addestramento all'uso di protesi, ortesi, ausili e/o istruzione dei familiari, per seduta di 30 minuti (ciclo di dieci sedute)
Esercizio assistito in acqua, per seduta di gruppo di 30 minuti max 5 pazienti (ciclo di dieci sedute)
Massoterapia distrettuale-riflessogena, per seduta di 10 minuti (ciclo di dieci sedute)
Elettroterapia antalgica, elettroanalgesia transcutanea (Tens, alto voltaggio). Per seduta di 30 minuti (ciclo di dieci sedute)
Terapia occupazionale.
Terapia delle attività della vita quotidiana. Escluso: training in attività di vita quotidiana per ciechi (93.78). Per seduta individuale (ciclo di dieci sedute) Nella forma di poliartrite cronica giovanile (714.30; 714.32; 714.33)
Farmaci antinfiammatori Acetaminofene, Paracetamolo, salicilati

Il paziente ha diritto all'invalidità?

Per la tutela dei propri diritti il paziente affetto da Artrite reumatoide si deve rivolgere alla sede competente per territorio:

- 1) USL per quel che riguarda l'invalidità civile e/o la legge quadro 104/92 sull'handicap.
- 2) INPS per quel che riguarda l'invalidità pensionabile.