

CLAUDIO VITALI

Direttore, U.O. Medicina Interna e Sezione di Reumatologia, Ospedale "Villamarina", Piombino (LI)

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica nosologicamente collocata tra le malattie autoimmuni sistemiche (o connettiviti), delle quali è la più frequente. Essa è definita classicamente come una poliartrite simmetrica ad evoluzione erosiva, nella quale si possono riscontrare sintomi costituzionali, come astenia e febbre, e presenza di fattore reumatoide (70-80% dei casi).

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

L'AR è una malattia ubiquitaria, anche se la sua prevalenza ed espressività possono variare nelle varie aree geografiche e tra i gruppi etnici. Nel mondo occidentale e nella razza bianca ha una prevalenza tra lo 0,5 e l'1% della popolazione, ponendosi l'Italia verso la parte più bassa di questo *range* ¹.

L'incidenza annuale si attesta intorno allo 0,03%, e negli ultimi anni è stato segnalato un lieve decremento della stessa.

Può presentarsi in tutte le età, con un picco di incidenza nelle donne di 40-50 anni, il che giustifica una maggiore prevalenza complessiva nel sesso femminile (rapporto F: M = 3-4:1).

L'AR rappresenta un'importante causa di disabilità e mortalità. L'incremento di mortalità rispetto alla popolazione generale è dovuto principalmente a eventi cardiovascolari, ma anche gastrointestinali e infettivi. La maggiore incidenza di eventi cardiovascolari anche fatali è dovuta a una maggiore gravità e precocità dell'aterosclerosi che lo stato flogistico cronico sembra causare ².

ASPETTI EZIOPATOGENETICI

Nonostante vi sia una provata evidenza che l'AR è una malattia autoimmune, non è stato ancora identificato l'autoantigene capace di innescare la reattività autoimmunitaria nei confronti delle strutture articolari, e in particolare della membrana sinoviale, organo bersaglio principale della malattia. Negli ultimi anni gli anticorpi anti-proteine citrullinate, che attualmente sono considerate un *marker* sierologico di malattia più specifico dello stesso fattore reumatoide, hanno fatto sorgere interessanti ipotesi sul ruolo delle proteine citrullinate come probabili antigeni artritogenici ³. Poiché la citrullinizzazione delle proteine (sostituzione del residuo arginico con la citrullina attraverso un processo enzimatico di deaminazione) è un fenomeno naturale che precede la loro denaturazione e digestione proteolitica, ci si è chiesti come possa innescare la malat-

tia. Da una parte si è ipotizzato, e in parte dimostrato, che un'iperproduzione di proteine citrullinate possa avvenire, nell'ambiente articolare, in certe condizioni che normalmente favoriscono l'insorgenza dell'AR (alcune infezioni, traumi, tabagismo) ⁴. Dall'altra parte si è documentata la presenza di varie condizioni di predisposizione genetica alla malattia – o meglio, di aumento di rischio relativo di ammalarsi –, la più importante delle quali è la presenza di alcune molecole del sistema HLA (antigene leucocitario umano) che condividono una specifica sequenza aminoacidica (*shared epitope*). Esse sono codificate dai geni del *locus* DRB1, e specificatamente nei caucasici dagli alplotipi DR*0401, *0404 e *0101 ⁵. Le molecole HLA hanno un ruolo fisiologico fondamentale nel facilitare la presentazione, da parte di cellule predisposte a tale scopo, degli antigeni al linfocita T. La sequenza aminoacidica specifica dello *shared epitope* sembra favorire la presentazione di antigeni con carica elettrica negativa, proprio come sono le proteine citrullinate ⁴. Il linfocita T, a sua volta, da un lato attiva i macrofagi e quindi la produzione da parte di essi di citochine pro-infiammatorie, come le interleuchine-1 e -6 (IL-1 e IL-6) e il *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), dall'altro attiva il linfocita B e ne induce la differenziazione in plasmacellula e la conseguente produzione di anticorpi specifici (in questo caso autoanticorpi). Le citochine pro-infiammatorie, a loro volta, e *in primis* il TNF-α, sono in grado di attivare le cellule effettrici del processo, i condrociti, i fibroblasti e gli osteoclasti che, anche attraverso fenomeni proliferativi, generano il danno delle strutture articolari e ossee ^{6,7}.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

La struttura anatomica principale dove si svolge il processo patologico dell'AR è la membrana sinoviale che riveste le articolazioni diartrodiali, le guaine e le borse tendinee. In condizioni normali i sinoviociti della membrana sono disposti in un solo *lining* cellulare. Essi, sotto l'azione delle citochine pro-infiammatorie, cominciano a proliferare e a differenziarsi nei due sottotipi, quello A, trasformandosi poi in macrofagi che partecipano ad alimentare il processo flogistico, e quello B, evolvendo in fibroblasti. Questi ultimi, proliferando, costituiscono il cosiddetto panno sinoviale, fondamentale nel provocare, nelle fasi più avanzate di malattia, la distruzione delle strutture periarticolari (capsula, ligamenti) ed erosioni ossee. Esse sono anche causate dall'attivazione osteoclastica citochi-

no-mediata, che si realizza a livello dell'osso subcondrale. Il conseguente riassorbimento osseo locale è prodromico alla formazione delle erosioni ⁷.

Le cellule infiammatorie che partecipano al processo flogistico dell'AR, e in particolare i linfociti T e B, si trovano ben rappresentate a livello della membrana sinoviale proliferante. Talora, quando sono particolarmente numerose, si organizzano in strutture psudofollicolari che contraddistinguono le varianti più aggressive della malattia e rappresentano un fattore prognostico sfavorevole.

ASPETTI CLINICI

Le manifestazioni cliniche dell'AR sono molto variabili ⁸. Tipicamente, la malattia inizia in maniera insidiosa con sintomi che si presentano e diventano ingravescenti nel giro di settimane o mesi, e un interessamento articolare che diventa poliarticolare simmetrico dopo una fase più o meno lunga di impegno oligoarticolare. Una sindrome del tunnel carpale causata da una tenosinovite dei flessori contraddistingue non raramente l'esordio insidioso della malattia.

Meno spesso l'esordio è acuto e poliarticolare *ab initio*. A malattia più conclamata il quadro tipico è quello di una poliartrite simmetrica che interessa le metacarpofalangee e le interfalangee prossimali delle mani e i polsi, le metatarsofalangee e interfalangee prossimali dei piedi e le caviglie. Tumefazione articolare con calore locale, dolorabilità e dolore spontaneo, impotenza funzionale sono i segni tipici. Il versamento articolare è di solito presente, ma evidenziabile clinicamente solo nelle grandi articolazioni. Colpiti con minore frequenza, e di solito in fasi più avanzate di malattia, sono le ginocchia, i gomiti, le spalle, le anche, le sterno-clavicolari, le temporo-mandibolari. Lo scheletro assiale è risparmiato se si esclude un interessamento, di solito in fasi avanzate, dell'atlanto-epistrofea, che può provocare sublussazione della stessa e compressione midollare. Un impegno iniziale dei cingoli scapolo-omeroale e coxo-femorale è più tipico delle forme a inizio tardivo (oltre i 60 anni), e pone importanti problemi di diagnostica differenziale con la polimialgia reumatica.

Possono essere presenti sintomi sistemici come astenia, malessere generale, febbre e depressione fin dalle fasi iniziali di malattia o addirittura prima dell'esordio.

Una AR non adeguatamente diagnosticata e trattata è destinata a un'evoluzione in deformità delle lesioni articolari in un tempo più o meno lungo. Le alterazioni anatomopatologiche responsabili di questa evoluzione si realizzano però in un periodo relativamente breve (circa 2 anni dall'esordio). Le deformità articolari sono fortemente invalidanti e presentano aspetti esclusivi della malattia. La mano "a colpo di vento", il dito "a collo di cigno" o "a bottoniera", il segno del "tasto di pianoforte" all'epifisi ulnare sono alcune, ma non le sole, deformità possibili. Accanto all'impegno articolare e ai sintomi sistemici esiste poi l'interessamento sistemico extra-articolare (Tab. I), che giustifica l'inclusione dell'AR tra le connettiviti. È da sottolineare che tale impegno è riscontrabile con maggiore frequenza nelle popolazioni nord-europee e nei pazienti con fattore reumatoide ad alto titolo.

Tabella I
Principali manifestazioni extra-articolari in corso di AR.

MANIFESTAZIONI LEGATE ALL'IMPEGNO VASCULITICO

- Fenomeno di Raynaud
- Ulcere e necrosi digitale
- Ulcere vasculitiche degli arti
- Neuropatie periferiche
- Nodulosi reumatoide

SIEROSITI

- Pleurite
- Pericardite

IMPEGNO RENALE

- Amiloidosi renale
- Nefropatia da FANS

IMPEGNO POLMONARE

- Alveolite e fibrosi polmonare (sindrome di Caplan)
- Ipertensione polmonare
- Noduli reumatoidi polmonari

IMPEGNO ESOCRINO

- Sindrome secca (sindrome di Sjögren secondaria)

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Sulla base delle attuali conoscenze sulla patogenesi e l'evoluzione clinica, risulta evidente come una diagnosi precoce di malattia sia la base essenziale per poter instaurare un trattamento tempestivo in grado di contrastare l'evoluitività delle lesioni articolari, cioè di poter sfruttare appieno la cosiddetta *window of opportunity*, la finestra temporale in cui si ha ancora l'opportunità di arrestare il processo patologico prima che il danno che esso provoca diventi irreversibile. Appare chiaro come i criteri diagnostico/classificativi proposti e rivisti dall'*American Rheumatism Association* ⁹, considerati in passato lo strumento base per la conferma diagnostica dell'AR, consentano in realtà di giungere alla diagnosi troppo tardivamente per permettere di impostare una terapia realmente efficace. Negli ultimi anni si è andato sempre più affermando il concetto di *early arthritis*, che definisce forme di artrite molto precoce nelle quali si deve poi valutare la potenziale evoluzione verso una vera forma di AR, e in particolare verso una forma di AR aggressiva. Sono stati dettati i criteri per definire la *early arthritis* ¹⁰ in cui si raccomanda di inviare a valutazione specialistica tutti i pazienti con una artrite che interessa tre o più sedi articolari, con preferenziale interessamento delle metacarpofalangee o metatarsofalangee e con una rigidità mattutina di oltre 30 minuti, essendo questi i pazienti a più alto rischio di sviluppare una AR conclamata.

Si sono poi indicati i fattori di rischio che, in presenza di una AR iniziale, individuano i pazienti con malattia più rapidamente evolutiva, e quindi da sottoporre a un trattamento più aggressivo. Questi fattori sono la presenza precoce di indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione [VES] o proteina C reattiva [PCR]) elevati, l'alto

numero di articolazioni coinvolte, la precoce rilevazione radiologica di erosioni articolari, la presenza di un fattore reumatoide ad alto titolo e la presenza di anticorpi antiproteine citrullinate¹⁰.

Nell'ottica di riuscire a selezionare precocemente i pazienti con AR evolutiva, nuove tecniche diagnostiche si stanno affermando. L'ecografia e la RMN articolare consentono di evidenziare più precocemente, rispetto alla radiologia tradizionale, la presenza di lesioni erosive. L'*ecopowerdoppler* può consentire di evidenziare le sedi di una flogosi sinoviale particolarmente attiva e di guidare la biopsia sinoviale, la quale permette a sua volta la quantificazione e caratterizzazione dell'infiltrato infiammatorio.

La necessità di non attendere il progredire della malattia, per formulare una diagnosi di AR, pone importanti problemi di diagnostica differenziale con le numerose condizioni cliniche che possono presentarsi con un'artrite che può simulare una AR iniziale (Tab. II).

STRATEGIA TERAPEUTICA

L'armamentario terapeutico a disposizione per l'AR include farmaci sintomatici che consentono il controllo delle manifestazioni cliniche, ma non di modificare la storia naturale della malattia, e farmaci capaci di contrastare o arrestare l'evoluzione della malattia (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* [DMARDs]), e di migliorarne la prognosi (Tab. III)¹¹. Un discorso a parte meritano i corticosteroidi, che possiedono, secondo le più recenti acquisizioni, entrambe le caratteristiche. Tra i DMARDs, il methotrexate (MTX) è a tutt'oggi considerato il farmaco di riferimento ed è quello di più largo impiego.

Di recente introduzione sono poi i farmaci biologici. Essi possono avere un'azione anticitochinica, cioè mirata a modulare l'effetto delle principali citochine pro-infiammatorie, oppure anticellulare, cioè rivolta a contrastare l'azione dei linfociti T e B, principali orchestratori della flogosi reumatoide.

Gli anti-TNF- α hanno tutti lo stesso target molecolare, ma legano il TNF- α con meccanismi diversi. Infliximab e adalimumab sono anticorpi monoclonali, mentre etanercept è un costrutto molecolare derivato dalla fusione del recettore solubile naturale del TNF- α con la porzione Fc dell'immunoglobulina G.

Tali differenze biologiche sono probabilmente alla base della diversa efficacia nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, ma potrebbero anche giustificare un differente profilo di tossicità per quanto attiene il rischio di tubercolosi e altre malattie infettive granulomatoze, che appare minore per etanercept rispetto a infliximab e adalimumab.

Questi farmaci, in studi controllati, e di solito in combinazione col MTX, si sono dimostrati capaci di contrastare, e in molti casi arrestare, l'evoluzione della malattia. Una vera e propria remissione della malattia con arresto del danno radiologico e normalizzazione degli indici di flogosi e del quadro clinico è stata osservata in un numero consistente di paziente trattati con tali tipi di farmaci biologici.

La possibilità che essi diano una riacutizzazione di una tubercolosi silente impone, prima della loro prescrizione, l'esecuzione di un test alla tubercolina e di una radiografia del torace. L'analisi dei registri nazionali svedese e inglese di migliaia di pazienti sottoposti a terapia con biologici ha mostrato come la possibilità di infezioni opportunistiche è relativamente bassa, forse limitata al primo anno di trattamento. Non sembra ci sia un aumento di incidenza di tumori solidi o linfomi, ipotesi che era stata ventilata da alcuni studi più limitati, anche se questo nodo sarà sciolto definitivamente solo dopo un'osservazione più prolungata di queste popolazioni incluse nei registri.

L'uso combinato e precoce di farmaci a effetto sintomatico (farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS] e steroidi) e DMARDs (methotrexate da solo o in combinazione con altri) consente in molti casi un controllo soddisfacente sia dei sintomi sia della progressione della malattia. Il fallimento di questo primo approccio terapeutico, con mancato controllo

Tabella II
Quadri clinici che pongono problemi di diagnostica differenziale in caso di *early arthritis* con fattore reumatoide e anticorpi anti-proteine citrullinate negativi.

QUADRI CLINICI	CRITERI DISTINTIVI
Spondiloartriti <ul style="list-style-type: none"> • Spondilite anchilosante • Artrite reattiva 	Oligoartrite, interessamento assiale, B27+ Interessamento assiale predominante Pregressa uretrite o enterite, congiuntivite
Artrite in corso di enteropatie disreattive	Dolori addominali, diarrea
Artrite psoriasica	Presenza di psoriasi (anche familiare)
Polimialgia reumatica	Età avanzata, interessamento dei cingoli, remissione con terapia steroidea
Gotta cronica e condrocalcinosi poliarticolare	Storia di episodi di monoartrite, presenza di cristalli nel liquido sinoviale, iperuricemia (per la gotta)
Poliartriti in corso di altre connettiviti	Anticorpi anti-nucleo e contro antigeni nucleari specifici (DNA, ENA, ACA, ecc.), manifestazioni sistemiche specifiche
Artriti in corso di infezioni virali (rosolia, parvovirus B19)	Età giovanile, rash cutaneo, remissione spontanea
Artrite in corso di emocromatosi	Quadro Rx, marcata iperferritinemia, predominante impegno degli arti inferiori
Sarcoidosi	Eritema nodoso, linfadenopatia specifica, impegno polmonare

Tabella III
Farmaci disponibili nell'armamentario terapeutico dell'AR.

SINTOMATICI
<ul style="list-style-type: none"> FANS (non selettivi e Coxibs) Analgesici
SINTOMATICI/DMARDs
<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroidi (preferenzialmente i sintetici a media durata d'azione)
DMARDs
<ul style="list-style-type: none"> Metotrexate Leflunomide Salazopirina Sali d'oro Antimalarici (idrossiclorochina e clorochina)
BIOLOGICI ANTICITOCHINICI
<ul style="list-style-type: none"> Anti-TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab) Anti-IL-1 (anakinra) Anti-IL-6 (in sperimentazione)
BIOLOGICI ANTILINFOCITARI
<ul style="list-style-type: none"> Anti-CD20 (rituximab) (antilinfocita B) Anti-CTL4 (abatacept) (in registrazione, antilinfocita T)

dei sintomi soggettivi ed evidenza di progressione della malattia, autorizza, secondo le più recenti indicazioni, al ricorso ai farmaci biologici anti-TNF- α .

Il ricorso precoce a farmaci induttori di remissione clinica di malattia dovrebbero ridurre la necessità di ricorso a trattamenti chirurgici e riabilitativi, che in passato hanno rivestito un ruolo non trascurabile nel panorama terapeutico dell'AR.

Naturalmente la prescrizione dei farmaci biologici, visto l'alto costo e la specificità delle indicazioni è di esclusiva pertinenza dello specialista reumatologo autorizzato a farlo

in ogni area geografica. I compiti del Medico di Medicina Generale sono essenzialmente due. Il primo è quello di individuare precocemente pazienti potenzialmente affetti da artrite reumatoide per indirizzarli rapidamente al centro specialistico di riferimento, in modo da consentire la conferma diagnostica e l'approccio terapeutico migliore. Il secondo è quello di sorveglianza sul paziente per evidenziare l'eventuale inefficacia del trattamento consigliato e l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati potenzialmente riconducibili al trattamento stesso.

Bibliografia

- 1 Heath CW Jr, Fortim PR. *Epidemiologic studies in rheumatoid arthritis: future directions*. J Rheumatol 1992;32(Suppl.):74-7.
- 2 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. *Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis*. Semin Arthritis Rheum 2005;35:8-17.
- 3 Feinst E, Burmester GR. *Citrullinated antigens: just diagnostic tools or pathogenic targets in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2006;33:2103-4.
- 4 van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. *The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis*. J Immunol 2005;175:5575-80.
- 5 Ollier W, Thomson W. *Populations genetics of rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:741-59.
- 6 Choy EHS, Panayi GS. *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2001;344:907-16.
- 7 Smith JB, Haynes MK. *Rheumatoid arthritis. A molecular understanding*. Ann Intern Med 2002;136:908-22.
- 8 Akil M, Amos RS. *ABC of Rheumatology. Rheumatoid arthritis - I: clinical features and diagnosis*. BMJ 1995;310:587-90.
- 9 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
- 10 Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. *Early referral recommendation for newly diagnosed early arthritis: evidence based development of a clinical guide*. Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.
- 11 Kremer JM. *Rationale use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med 2001;134:695-706.

KEY MESSAGES

- L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune sistemica in cui il processo patologico si realizza principalmente nella membrana sinoviale. Oggi c'è una sufficiente evidenza che le proteine citrullinate possano rappresentare i principali autoantigeni responsabili dell'attivazione autoimmunitaria. La presenza di alcuni aplotipi codificanti per particolari molecole di classe II del sistema HLA favorirebbe la presentazione di tali antigeni al sistema immune.
- La sinovite reumatoide è in grado, attraverso processi di attivazione citochinica e di proliferazione, che coinvolgono anche la cartilagine e l'osso subcondrale, di provocare un'artrite erosiva che clinicamente si presenta come simmetrica, polidistrettuale e talora con un andamento aggressivo e rapidamente evolutivo.
- Diagnosi precoce e immediata terapia sono oggi obiettivi prioritari. Essi sono possono essere perseguiti individuando i pazienti con vera artrite reumatoide nella coorte di pazienti con artrite di recente insorgenza (*early arthritis*) e, tra essi, quelli destinati a presentare una forma rapidamente evolutiva e potenzialmente invalidante.
- L'inizio poliarticolare, l'elevazione precoce degli indici di flogosi, la comparsa precoce di erosioni articolari, la positività del fattore reumatoide e quella degli anticorpi antiproteine citrullinate sono considerati tutti indici prognostici sfavorevoli.
- L'uso tempestivo dei DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), anche in associazione tra loro, consente in molti casi di controllare la progressione della malattia. Nei casi resistenti alla terapia l'associazione di un DMARDs tradizionale (il methotrexate) con un farmaco biologico (di solito un anti-TNF- α) consente in molti casi di raggiungere il target terapeutico di arresto dell'evoluzione della malattia.