

Proprietà riservata. Senza l'autorizzazione dell'ALOMAR è vietata la riproduzione anche parziale del testo nonché l'uso di esso sotto qualsiasi forma rappresentativa, divulgativa, commerciale, lucrativa.

www.anmar-italia.it
Numero Verde Anmar 800 910 625

Progettazione e coordinamento:

ALOMAR (Associazione Lombarda Malati Reumatici)

sede legale Piazza C. Ferrari, 1 – 20122- Milano

Produzione e Divulgazione: ANMAR su autorizzazione dell'autore.



Flavio Fantini

**Guida pratica
per pazienti con
Artrite Reumatoide**



ANMAR

*Associazione Nazionale
Malati Reumatici*

ONLUS

L'Artrite Reumatoide rappresenta per il Reumatologo, lo specialista che si occupa dello studio, della diagnosi e della terapia delle malattie reumatiche, una delle affezioni che più lo impegnano per la complessità delle problematiche sia dal punto di vista biologico-conoscitivo che dal punto di vista clinico-assistenziale.

Sebbene gli antichi Autori, come Ippocrate, abbiano distinto una "artrite" dalla "gota", sono dubbi i reperti che comprovino l'esistenza dell'Artrite Reumatoide nell'antichità, per lo meno in Europa, tanto che si suppone che essa sia comparsa in epoca recente, molto probabilmente dopo la scoperta dell'America. La prima descrizione certa della malattia è opera dello studente francese Augustin-Jacob Landrè-Beauvais che, nei primi dell'800, la definì con il termine di "goutte astenique primitive". Nel 1853 venne nosografizzata da Charcot, dal quale prende l'eponimo, e successivamente venne nosologicamente distinta da Garrod (1890). Negli anni seguenti Adams ne definì le principali caratteristiche anatomo-patologiche. A cavallo della II guerra mondiale, Waaler (1940) e Rose (1948) identificarono separatamente il fattore reumatoide, che la fece riconoscere come malattia auto-immune. Il termine Artrite Reumatoide, coniato da Garrod nel 1876, adottato per convenzione dalla Lega Internazionale contro il Reumatismo nel 1941, ha sostituito tutte le precedenti denominazioni della malattia, quali Poliartrite Cronica Primaria o Artrite deformante.

Secondo le stime più accreditate in Italia sarebbero affette da Artrite Reumatoide tra le 200.000 e le 300.000 persone, dato che di per sé, tenuto conto della natura cronica e potenzialmente invalidante della malattia, rende conto dell'importanza che l'Artrite Reumatoide riveste anche dal punto di vista medico-sociale.

Il presente volumetto vuole essere una guida pratica per il paziente con Artrite Reumatoide. Secondo lo schema di questa Collana, la materia è presentata come risposte a quelle che sono le domande che più frequentemente il paziente rivolge al medico. In realtà sarebbero forse centinaia le domande che si potrebbero porre per chiarire gli innumeri aspetti che una malattia complessa come l'Artrite Reumatoide presenta, ma necessariamente, per brevità e sintesi, si è data risposta a 90 domande, numero fatidico e un po' scaramantico.

Il primo decennio del 2000 ha assistito ad un notevole progresso nelle conoscenze e nel trattamento di questa temibile malattia, che ne ha rivoluzionato la prognosi. L'Autore ha cercato di fare del suo meglio per fornire una informazione organica, seguendo l'iter classico dei trattati di patologia medica. Se l'utente avrà la pazienza di scorrere tutto il libretto, alla fine dovrebbe essersi fatto una idea realistica di quanto si sa oggi su questa malattia. Ciò dovrebbe metterlo in grado di comprendere come la malattia agisce sul suo organismo, ma allo stesso tempo predisporlo a recepire i consigli terapeutici del suo medico, al fine di raggiungere il miglior risultato possibile in termini di cura della malattia e di prevenzione della disabilità.

Prof. Flavio Fantini
Docente di Reumatologia
dell'Università di Milano

CHE MALATTIA È L'ARTRITE REUMATOIDE?

L'Artrite Reumatoide è una connettivite sistemica ad elettiva localizzazione articolare, con carattere erosivo, deformante e talora anchilosante, ad andamento cronico e progressivo, contraddistinta dalla presenza, in una grande percentuale di casi, di auto-anticorpi anti-immunoglobuline di classe IgG (fattori reumatoidi).

COSA SIGNIFICA CONNETTIVITE SISTEMICA?

Che si tratta di una malattia che non si limita ad interessare le articolazioni, ma che ha ripercussioni su tutto l'organismo.

L'ARTRITE REUMATOIDE PUÒ ESSERE CHIAMATA ANCHE CON ALTRI NOMI?

Un termine più appropriato, e che meglio descrive la malattia, è Poliartrite Cronica Primaria, che significa malattia infiammatoria che colpisce molte (poli) articolazioni, ad andamento persistente (cronica), senza causa nota (primaria). Un altro termine, più popolare, è quello di Artrite Deformante, che sottolinea una delle caratteristiche della malattia, cioè di poter determinare deformazioni, soprattutto alle mani e ai piedi.

CHE DIFFERENZA C'È TRA ARTRITE E ARTROSI?

L'artrite è una malattia di natura infiammatoria, mentre l'artrosi è di natura, almeno inizialmente, degenerativa. Nella prima l'organo bersaglio primitivo è la membrana sinoviale, nella seconda è la cartilagine articolare. La membrana sinoviale avvolge la cavità articolare, aderendo alla capsula articolare, la cartilagine articolare riveste i capi ossei articolari. All'interno della cavità articolare si trova il liquido sinoviale o sinovia, che ha lo scopo di lubrificare l'articolazione, consentendo lo scivolamento reciproco dei capi articolari, permettendo all'articolazione di muoversi senza attrito.



L'ARTRITE REUMATOIDE È UNA MALATTIA FREQUENTE?

Impiegando gli attuali criteri diagnostici la prevalenza della malattia è compresa tra lo 0,3% e l'1,5% della popolazione mondiale. La distribuzione della malattia è uniforme in tutto il mondo e sembra non risentire di fattori meteorologici, geografici e neppure di fattori socio-economici.

Si è valutato che in Italia colpisce circa lo 0,5% della popolazione generale (0,6% delle donne e 0,25% degli uomini). In Italia quindi circa 170.000 donne e 60.000 uomini sono affetti da questa malattia per un totale di 230.000 persone in età adulta.

Benché la prevalenza dell'Artrite Reumatoide sia nettamente inferiore a quella di altre condizioni, quali l'artrosi, la frequente gravità del quadro clinico e l'elevato potenziale invalidante ne fanno una malattia dall'impatto socio-economico rilevante in termini di costi, disabilità e perdita di produttività.

C'È DIFFERENZA DI FREQUENZA TRA I DUE SESSI?

La malattia è più frequente nelle donne, con un rapporto maschi/femmine di morbilità di 1 a 3-4. Tuttavia questa differenza tra i due sessi si riduce quando la malattia compare nell'età avanzata.

L'ARTRITE REUMATOIDE È UNA MALATTIA EREDITARIA?

L'Artrite Reumatoide non è una malattia ereditaria, tuttavia pur non essendo dimostrata una ereditarietà diretta, è stata constatata una certa tendenza all'aggregazione familiare, con una maggior frequenza della malattia nei parenti di primo grado e soprattutto nei gemelli monozigoti (identici) dei pazienti.

ESISTE PREFERENZA PER UNA DETERMINATA ETÀ?

La malattia può insorgere a qualsiasi età, tuttavia il picco di maggiore incidenza è compreso tra i 35 e i 50 anni.

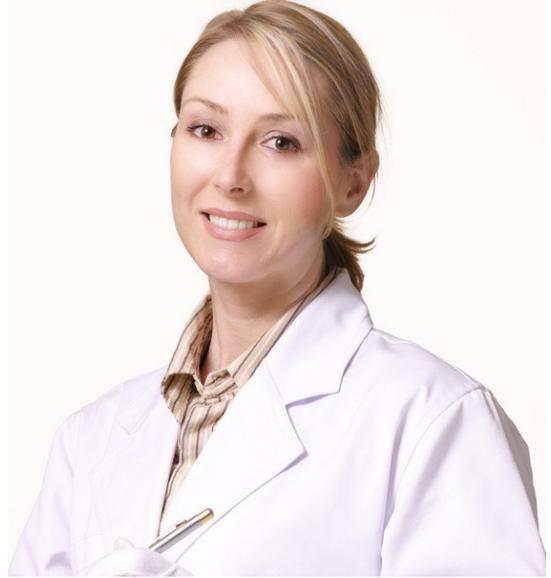
SONO NOTE LE CAUSE DELLA MALATTIA?

L'Artrite Reumatoide è una malattia la cui eziopatogenesi, da considerarsi multifattoriale, non è ancora del tutto nota.

Attualmente, le ipotesi eziopatogenetiche di maggior credito sostengono che la malattia possa manifestarsi in individui geneticamente predisposti qualora vengano

esposti all'azione di un evento o di un antigene scatenante (non ancora individuato). La conseguente attivazione del sistema immunitario sarebbe responsabile della comparsa di un processo infiammatorio acuto che successivamente, attraverso una complessa serie di eventi umorali e cellulari, tende ad automantenersi e a cronicizzare.

Il processo patologico, una volta innescato, ha come bersaglio principale le articolazioni sinoviali, nelle quali sono identificabili contemporaneamente fenomeni infiammatori (acuti e cronici) e distruttivi.



QUALI SONO I FENOMENI PATOLOGICI NOTI PIÙ RILEVANTI?

Nella sinovite reumatoide si osserva una attiva proliferazione di cellule che sintetizzano anticorpi, tra i quali i fattori reumatoidi (che costituiscono oltre il 50% degli anticorpi sintetizzati). Questi fattori reumatoidi, reagendo con le immunoglobuline di classe IgG sintetizzate in situ, portano alla formazione di immuno-complessi che attivano il sistema del complemento (gruppo di proteine circolanti spiccatamente reattive) con conseguente liberazione di sostanze che richiamano selezionate popolazioni di cellule circolanti, che si accumulano nella membrana e nel liquido sinoviale. L'intrappolamento degli immuno-complessi negli strati superficiali della cartilagine articolare richiama queste cellule che la aggrediscono mediante la liberazione di enzimi con capacità digestive. Inoltre gli immuno-complessi possono passare in circolo e depositarsi a livello delle pareti dei vasi con possibilità di reazioni infiammatorie anche gravi a carico di queste strutture (vasculite). La concomitante stimolazione del sistema monocito-macrofagico porta alla secrezione di potenti mediatori dell'infiammazione (citochine), tra le quali particolarmente dannosi si sono dimostrati l'interleuchina-1 (IL-1), il



Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-alfa), l'interleuchina-6 (IL-6) con ulteriore stimolo alla proliferazione delle cellule dell'infiammazione e dei piccoli vasi (neoangiogenesi), che sono responsabili dell'aumento di volume della membrana sinoviale (iperplasia villosa), che viene a costituire il cosiddetto "panno sinoviale". Si verifica inoltre una tendenza all'espansione dei processi disimmunitari nei pazienti reumatoidi di vecchia data, nei quali è frequente la comparsa di auto-anticorpi diretti contro svariati antigeni (antigeni nucleari, collagene, proteoglicani, ecc.). La cartilagine nelle fasi avanzate presenta estese perdite di sostanza, che determinano un assottigliamento della rima articolare riscontrabile anche radiologicamente, mentre la cavità articolare è il più delle volte occupata da un versamento, avente le caratteristiche di un liquido infiammatorio. La proliferazione del "panno reumatoide" e l'attivazione degli osteoclasti (le cellule deputate al riassorbimento delle trabecole ossee), dovute a liberazione di citochine in conseguenza del processo infiammatorio locale, sono responsabili dei fenomeni erosivi a carico dei capi ossei e dei tendini.

CHE COSA È IL PANNO REUMATOIDE?

Propriamente il panno è un tessuto patologico vascolarizzato che invade un tessuto privo di vasi: ad esempio, il panno tracomatoso, che è responsabile della cecità nella malattia oculare chiamata tracoma, è un tessuto infiammatorio che invade la cornea, tessuto normalmente sprovvisto di circolazione. Il panno reumatoide è il tessuto patologico che invade la cartilagine articolare, anch'essa tessuto sprovvisto di vasi. Tuttavia, per estensione, oggi viene chiamato panno tutto il tessuto patologico che prende origine dalla membrana sinoviale infiammata.

ESISTE PARALLELISMO TRA PROCESSI INFIAMMATORI E PROCESSI DISTRUTTIVI NELLE ARTICOLAZIONI COLPITE?

Nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide i processi infiammatori e i processi distruttivi sono solitamente associati, anche se non mancano casi in cui i due processi sono nettamente dissociati (pazienti con note infiammatorie spiccate ma con ridotti danni anatomici articolari oppure pazienti con flogosi lieve o assente e marcata progressione del danno artritico). Inoltre è possibile osservare nello stesso paziente fasi diverse del processo reumatoide nelle diverse articolazioni. Tutto ciò è spiegabile se si tiene conto che le alterazioni della sinovite reumatoide sono la conseguenza dell'azione

locale delle citochine e degli altri mediatori dell'infiammazione, dalle cui complesse interazioni dipendono sia l'attivazione che l'inibizione di meccanismi complessi quali la proliferazione e la maturazione di particolari stipiti cellulari, la produzione di particolari recettori cellulari e la sintesi di sostanze ad attività enzimatica distruttiva.

OLTRE ALLE ARTICOLAZIONI, QUALI ALTRI ORGANI POSSONO ESSERE INTERESSATI DALLA MALATTIA?

La malattia può colpire anche i vasi, i polmoni, il cuore, i reni, i muscoli e i nervi periferici: tuttavia, l'interessamento extra-articolare (vale a dire di organi che non siano le articolazioni) non è frequente e solitamente è indice di malattia grave con decorso non benigno. In questi pazienti è frequente il riscontro dei cosiddetti "noduli reumatoidi".

COSA SONO I NODULI REUMATOIDI?

I noduli reumatoidi sono formazioni della grandezza da un pisello ad una noce, costituiti da agglomerati di granulomi, piccolissime formazioni con un centro di tessuto morto circondato da cellule che assumono un caratteristico aspetto "a palizzata". Sono localizzati di solito nel tessuto sottocutaneo delle sedi esposte a traumi ripetitivi (superfici estensorie degli arti, natiche, rachide dorsale). Tuttavia è possibile ritrovare formazioni morfologicamente simili anche nei tendini, nelle capsule articolari, nelle pleure, nel cuore, nelle pareti dei vasi, nei polmoni (sindrome di Caplan) e nell'occhio.

COME ESORDISCE LA MALATTIA?

Spesso l'esordio articolare dell'Artrite Reumatoide è preceduto da manifestazioni cliniche subdole e aspecifiche: frequentemente i pazienti riferiscono di aver trascorso dei periodi più o meno lunghi di malessere generale con astenia, inappetenza e febbricola. Più raramente l'esordio è caratterizzato da un deciso stato febbrile resistente alle comuni terapie antipiretiche. A volte, in una piccola percentuale di pazienti, la febbre persistente, di solito elevata, a puntate quotidiane, associata a dolori articolari, costituisce la manifestazione clinica principale (cosiddetto morbo di Still dell'adulto). Sono comunque le manifestazioni articolari, a volte subdole, altre volte marcate, che nella stragrande maggioranza dei casi spingono i pazienti a consultare il medico. Più raro è l'esordio di tipo cosiddetto "palindromico", con episodi acuti che interessano singole articolazioni, che persistono per 2-3 giorni e che regrediscono, almeno inizialmente, senza lasciare esiti.



QUALI SONO LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI ARTICOLARI?

Solitamente si assiste al graduale instaurarsi di una sintomatologia dolorosa articolare associata a rigidità generalizzata. La rigidità articolare è presente soprattutto al risveglio e richiede un lasso di tempo anche lungo prima di essere vinta.

L'esordio con interessamento di numerose articolazioni (poliarticolare) è sicuramente il più frequente e, tipicamente, le manifestazioni sono localizzate alle piccole articolazioni delle mani, metacarpofalangee (tra dorso della mano e dita) e interfalangee prossimali (tra prima e seconda falange delle dita), mentre sono in genere risparmiate le articolazioni interfalangee distali (tra seconda e terza falange). Anche la localizzazione ai polsi, solitamente precoce, assume un grande valore diagnostico: l'interessamento dei polsi, anche quando non è presente nelle prime fasi della malattia, è pressoché obbligatoria nel tempo. Pure frequente è l'esordio a carico delle articolazioni metatarsofalangee (tra dorso del piede e dita) e delle interfalangee prossimali dei piedi. In ordine di frequenza seguono le ginocchia, i gomiti, le caviglie, le spalle, le anche e tutte le altre articolazioni sinoviali comprese quelle della colonna, dove vi è una predilezione elettiva per il rachide cervicale, le temporomandibolari (con precoce compromissione della masticazione) e le cricoaritenoidee (site nella laringe, con possibili disturbi della voce e, più raramente, della respirazione).

CHE ANDAMENTO ASSUME L'INTERESSAMENTO ARTICOLARE?

L'andamento aggiuntivo (alle vecchie localizzazioni si aggiungono le nuove), centripeto (dalle estremità verso la radice degli arti), bilaterale simmetrico (stesse localizzazioni da entrambi i lati del corpo) delle localizzazioni artritiche è da ritenersi carattere tipico e distintivo dell'Artrite Reumatoide. Le articolazioni colpite sono dolenti e il dolore, presente anche a riposo, viene accentuato dalla palpazione e dai movimenti, tende a riacutizzarsi durante il riposo notturno, tantoché tipicamente il paziente incontra difficoltà a trovare una posizione antalgica. L'intensità del dolore può variare spontaneamente a seguito di variazioni climatiche e stagionali.

COME APPAIONO LE ARTICOLAZIONI?

Le articolazioni appaiono tumefatte sia per la presenza di versamento intra-articolare che per il processo infiammatorio sinoviteico, che conferisce alla tumefazione articolare la tipica pastosità. La pelle soprastante è più calda e talora è anche visibile un arrossamento.

OLTRE ALLE ARTRITI SONO POSSIBILI ALTRE MANIFESTAZIONI INFIAMMATORIE?

A volte la prima manifestazione dell'Artrite Reumatoide è l'interessamento infiammatorio delle borse prossime alle articolazioni e delle guaine sinoviali tendinee, che si estrinseca con tumefazioni fluttuanti (frequentemente ai polsi), talora dolenti spontaneamente e alla palpazione, e responsabili di importanti limitazioni dei movimenti.

Nelle mani è frequente la tenosinovite dei tendini estensori (quelli che fanno aprire la mano) e dei flessori (quelli che fanno chiudere la mano a pugno) delle dita, quest'ultima responsabile del cosiddetto "dito a scatto".

Altre volte la malattia esordisce in forma di sindrome canalicolare (dovuta a compressione di un nervo), più frequentemente ad esempio con una sindrome del tunnel carpale bilaterale (per compressione del nervo mediano al polso).

ESISTE ANCHE UN INTERESSAMENTO MUSCOLARE?

La muscolatura viene intensamente interessata dalla malattia, dapprima con una contrattura e poi con ipotrofia e atrofia anche gravi. L'atrofia muscolare è la risultante sia del disuso, conseguente all'impotenza funzionale articolare, che di un vero e proprio processo infiammatorio locale (miosite reumatoide), a volte aggravato da incongrue terapie farmacologiche (eccessivo dosaggio di cortisone).

I distretti muscolari più frequentemente interessati dai processi atrofici sono costituiti dai muscoli interossei delle mani, i quadricipiti e la muscolatura del cingolo scapolo-omerale. Le alterazioni atrofiche, solitamente regrediscono con il miglioramento della malattia e con esercizi isometrici.





OLTRE AL DOLORE ARTICOLARE, QUALI ALTRI SINTOMI POSSONO ESSERE PRESENTI?

Oltre al dolore, presente anche a riposo, si ha un aggravamento dell'impaccio doloroso del mattino (*morning stiffness*), con contrattura dolorosa della muscolatura che si attenua con il movimento, la cui durata è direttamente proporzionale alla gravità della malattia.

COME VIENE COMPROMESSA LA FUNZIONALITÀ ARTICOLARE?

La funzionalità articolare, già compromessa precocemente dal dolore e dalla contrattura muscolare, può venire progressivamente limitata dai disassamenti dei capi articolari, dalle retrazioni capsulari, ed infine anche dalle anchilosi (fusione tra di loro dei capi ossei con totale blocco del movimento), con conseguente impotenza funzionale grave e importante deformazione. Gli atteggiamenti posturali viziati assunti dal malato, favoriti dall'incuria e/o dall'inadeguata preparazione di chi li assiste, concorrono in maniera determinante all'instaurarsi delle deformazioni articolari.

QUALI SONO I PRINCIPALI TIPI DI DEFORMAZIONI CAUSATE DALLA MALATTIA?

Tra le deformazioni tipiche vanno ricordate quelle delle dita della mano: la deviazione a colpo di vento, la deformazione cosiddetta "ad asola" (o "*en boutonnière*"), a "collo di cigno", la deviazione a Z del pollice, la deviazione ulnare del polso, la lussazione volare del carpo (con aspetto a "dorso di cammello" o a "baionetta"). I gomiti possono assumere un atteggiamento in flessione, mentre le spalle possono presentarsi addotte e intraruotate. Analogamente gli arti inferiori possono presentare ginocchia in flessione, anche flesse e leggermente intraruotate e piede piatto (anteriore e longitudinale) con alluce valgo e dita a martello.

COSA È LA CISTI DI BAKER?

Si tratta di una frequente borsite, localizzata nella regione del poplite (la zona dietro il ginocchio). Se vi è un marcato accumulo di liquido infiammatorio è facilmente visibile e palpabile come una cisti (cisti di Baker). Queste borsiti spesso vanno incontro a rottura, a causa dell'instaurarsi di un meccanismo a valvola unidirezionale con il cavo articolare, che provoca il progressivo aumento del volume e della pressione interna della cisti. La loro rottura è causa di intensa infiammazione a tutta la gamba con caratteristiche che sovente le fanno scambiare per processi flebitici.

CHE CONSEGUENZE PUÒ AVERE L'INFIAMMAZIONE DELLE GUAINE TENDINEE (TENOSINOVITE)?

La conseguenza più grave dei processi tenosinovitici consiste nella rottura dei tendini con impotenza funzionale improvvisa, da non confondere con le paralisi nervose periferiche. Tipica la rottura del tendine estensore del V dito, favorita dalla lussazione dorsale dell'epifisi ulnare e dal conseguente strofinamento dei tendini sulla superficie ossea, la cui "caduta" trascina con sé anche il IV dito conferendo alla mano l'aspetto tipico della paralisi del nervo ulnare. La diagnosi precoce del processo tenosinovitico e/o della rottura tendinea sono entrambe fondamentali per una adeguata e delicata correzione chirurgica.

QUALI SONO LE MANIFESTAZIONI GENERALI DELLA MALATTIA?

Solitamente le manifestazioni articolari sono accompagnate da segni e sintomi generali, che ripetono in maniera più marcata le manifestazioni prodromiche. Frequentemente è presente un aumento della temperatura, specialmente nel tardo pomeriggio, di regola modesto ma che nelle forme iperacute può arrivare fino a 38-39°C.

Nelle fasi conclamate si accentua l'astenia, con inappetenza, dimagrimento, pallore (espressione quest'ultimo di una concomitante anemia).

QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DEL CUORE?

A livello cardiaco le manifestazioni cliniche il più delle volte sono modeste se non addirittura assenti. In molti pazienti è dimostrabile ecocardiograficamente un interessamento del pericardio (la membrana che avvolge il cuore), che il più delle volte evolve in maniera del tutto benigna, e solo raramente esita in una pericardite costrittiva. Eccezionalmente sono state osservate lesioni alle valvole cardiache.

QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO?

Nell'Artrite Reumatoide sono frequenti le sindromi da intrappolamento e le neuropatie periferiche. Le prime sono secondarie alla compressione dei tronchi nervosi da parte del tessuto sinoviale iperplastico, soprattutto a livello dei cosiddetti "canali carpale e tarsale". Le neuropatie periferiche sono secondarie al coinvolgimento vasculitico dei *vasa nervorum*, cioè i vasi che nutrono i nervi. Il quadro clinico più grave è costituito dalla mononeurite multipla, con disturbi sensitivo-motori a carico di più nervi periferici.



QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DELL'OCCHIO?

La xeroftalmia (occhio secco per riduzione della secrezione lacrimale) e la cheratocongiuntivite sono molto frequenti nell'Artrite Reumatoide, mentre sono più rare la sclerite e l'episclerite. In rarissimi casi possono osservarsi delle formazioni granulomatose responsabili di una progressiva atrofia e assottigliamento della sclera, tanto da rendere visibile la coroide sottostante (scleromalacia).

QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DEL POLMONE?

Per quanto riguarda l'interessamento polmonare, anche se è difficile parlare di lesioni che abbiano il carattere di specificità, è possibile riconoscere tre tipi di lesioni, che il più delle volte decorrono in forma scarsamente sintomatica: il primo tipo è costituito da infiltrati micronodulari, maggiormente evidenti nei campi polmonari medi e inferiori, espressione radiologica delle lesioni granulomatose della malattia; il secondo tipo è costituito dalla fibrosi interstiziale cronica, circoscritta o diffusa; infine l'interessamento polmonare può presentarsi in forma di infiltrati macronodulari, tipici questi della cosiddetta sindrome di Caplan.

Relativamente frequenti le pleuriti, spesso secche ma anche con versamento, che a volte possono anche precedere le manifestazioni artritiche.

QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DEL TUBO DIGERENTE?

Nell'Artrite Reumatoide le lesioni a carico del tratto gastroenterico sono il più delle volte iatrogene, vale a dire dovute alle medicine prescritte dal medico, soprattutto per quanto riguarda le lesioni dello stomaco: gastriti e ulcere gastriche.

QUALI POSSONO ESSERE LE MANIFESTAZIONI DI INTERESSAMENTO DEL RENE?

A livello renale l'interessamento reumatoide, quando presente, quasi sempre decorre in forma subclinica, manifestandosi solo raramente con turbe funzionali come la

proteinuria (presenza di proteine nell'urina), il deficit della concentrazione urinaria, l'aumento dell'urea e della creatinina nel sangue. Tuttavia il riscontro di una proteinuria, soprattutto in pazienti di vecchiaia, va approfondito con attenzione, potendosi trattare della manifestazione di una rara ma grave complicazione dell'artrite, l'amiloidosi renale (la patologica deposizione nei glomeruli renali di una sostanza nociva, la sostanza amiloide, che può essere causa nel tempo di insufficienza renale).

QUALE RUOLO HA LA RADIOLOGIA NELLA DIAGNOSI E NELLA VALUTAZIONE DEL DECORSO DELLA MALATTIA?

Le manifestazioni radiologiche variano in maniera clamorosa a seconda delle fasi della malattia, pertanto spesso vengono assunti i reperti radiologici per valutare l'evoluzione del danno strutturale a carico delle articolazioni.

All'esordio il reperto radiologico è del tutto negativo; successivamente può riscontrarsi una osteoporosi (rarefazione delle trabecole ossee) dei capi articolari (osteoporosi juxta-articolare).

Tuttavia il primo segno evocativo di Artrite Reumatoide è costituito dalla riduzione della rima articolare, cioè dello spazio tra i capi ossei, espressione della distruzione cartilaginea; seguono le erosioni marginali a "colpo d'unghia", che nelle fasi avanzate possono assumere l'aspetto di ampie perdite di sostanza ossea a margini più o meno regolari; nelle fasi tardive possono comparire sublussazioni e anchilosi.

COME VA INDAGATO IL RACHIDE CERVICALE NEL PAZIENTE REUMATOIDE CON DISTURBI AL COLLO?

A livello cervicale l'interessamento artrite è prevalentemente a carico della cerniera tra le prime due vertebre cervicali, l'atlante e l'epistrofeo. L'instabilità tra queste due vertebre può comportare seri danni a livello del midollo spinale, per cui quest'area merita particolare attenzione.

Per evidenziare se esiste questa instabilità è necessario che l'esame radiologico del rachide cervicale venga eseguito in proiezione laterale con il capo rispettivamente in massima flessione (capo piegato in avanti) e in massima estensione (capo piegato all'indietro).



QUALI ALTRE INDAGINI STRUMENTALI POSSONO ESSERE D'UTILITÀ PER STUDIARE LE LESIONI ARTRITICHE?

Una vera rivoluzione nello studio dell'apparato locomotore hanno portato le moderne tecniche di *imaging*, che via via sono andate affiancandosi alla radiologia convenzionale. La passata generazione di medici era solita visualizzare, e quindi interpretare, le malattie dell'apparato locomotore solo in rapporto alle alterazioni che le varie malattie apportavano alle ossa, in quanto solo queste ultime vengono con dettaglio riprodotte sulle lastre radiografiche.

Ad esempio lo stato delle cartilagini veniva dedotto dall'ampiezza delle rime o spazi articolari, in quanto sia i dischi intervertebrali, sia le cartilagini d'incrostazione che rivestono i capi ossei sono radiotrasparenti. La stessa cosa vale per le membrane sinoviali, le capsule articolari, i legamenti, i menischi, i tendini, le fasce, le borse e tutti gli altri tessuti "moll", così spesso interessati nelle affezioni reumatiche. Tutto questo "mondo" ha potuto oggi venire alla luce grazie alle nuove tecniche che si valgono della prodigiosa capacità dei computers di elaborare le immagini ottenibili con diversi tipi di energia.

Con l'ecografia si utilizzano gli ultrasuoni: particolari sonde inviano onde sonore ad altissima frequenza, le quali vengono rimandate indietro dai tessuti a seconda della loro ecogenicità, consentendo alla macchina di ricostruire una immagine delle differenti parti che costituiscono il segmento esplorato. Questa tecnica permette agevolmente di studiare i tessuti molli, evidenziando raccolte liquide, ispessimenti delle membrane capsulo-sinoviali, lacerazioni tendinee o muscolari, etc. La tomografia assiale computerizzata (la cosiddetta TAC) è una particolare applicazione dei raggi X, molto più precisa della radiologia convenzionale o della tecnica stratigrafica. Consente un esame dettagliato dei vari segmenti dell'organismo, rappresentandoli come tante fettine sovrapposte, nelle quali a seconda della loro radiotrasparenza è possibile riconoscere i diversi costituenti: ossa, tessuti molli (ad esempio i dischi intervertebrali, i menischi, i muscoli, etc.), eventuali masse patologiche.

La risonanza magnetica nucleare è una sofisticata metodica che elabora il segnale liberato dai tessuti posti in un potente campo magnetico e sollecitati da opportune scariche di onde elettro-magnetiche. Il segnale cambia in funzione del contenuto in

protoni (atomi di idrogeno) e delle modalità di eccitazione del tessuto.

E' possibile la ricostruzione del segmento in esame secondo i tre piani dello spazio (sagittale, coronale e assiale), a differenza della TAC, che consente solo lo studio assiale (a fettine parallele). La risonanza magnetica, nonostante gli alti costi e la necessità di una approfondita competenza per interpretarne correttamente i reperti, si sta affermando sempre più come il metodo più valido per lo studio della patologia articolare e periarticolare, non solo perché può fornire immagini dettagliate anche delle strutture radio-trasparenti (cartilagini, legamenti, muscoli, fasce, vasi, nervi, etc.), ma anche perché può rivelarne il coinvolgimento nei processi infiammatori, segnalandone l'aumentato contenuto in acqua dovuto ai fenomeni essudativi.

CHE RUOLO HANNO LE INDAGINI DI LABORATORIO NELLA DIAGNOSI E NELLA VALUTAZIONE DEL DECORSO DELLA MALATTIA?

Le indagini di laboratorio sono un indispensabile complemento nella clinica delle malattie reumatiche.

I test di laboratorio possono essere distinti in tre categorie: test per valutare il grado di attività della malattia, test diagnostici (utili nella formulazione della diagnosi), test di monitoraggio delle terapie.

QUALI SONO I PRINCIPALI TEST PER VALUTARE IL GRADO DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA?

Sono i test di infiammazione, particolarmente la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la Proteina C Reattiva (PCR), anche il comportamento dell'emocromo (esame delle cellule del sangue) e quello del ferro rispecchiano il grado di attività della malattia.

COME SI COMPORTA LA VES?

La VES è generalmente aumentata nell'Artrite Reumatoide e si riduce nelle fasi di remissione: queste variazioni sono imputabili soprattutto alle modificazioni delle cosiddette proteine della fase acuta e in particolare del fibrinogeno. Pertanto la misurazione della VES può essere utile per valutare l'attività del processo morboso e la risposta alla terapia mediante determinazioni ripetute a distanza di tempo.

COME SI COMPORTA LA PCR?

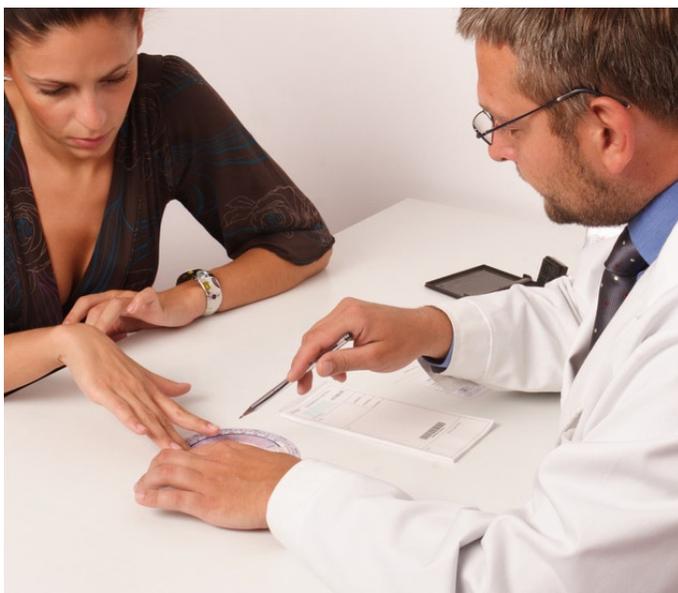
Nell'Artrite Reumatoide la PCR aumenta in corso di riacutizzazioni, mentre nelle remissioni spontanee o indotte farmacologicamente si osserva una riduzione significativa dei suoi livelli sierici, che correlano bene con gli altri indici di flogosi. Tipicamente la concentrazione della PCR si riduce dopo trattamento con terapie di fondo ma non con i FANS.

COME SI COMPORTA L'EMOCROMO?

Nell'Artrite Reumatoide attiva frequentemente si riscontra un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi neutrofila) e delle piastrine (piastrinosi), più marcate nelle fasi di acuzie e spesso associate ad anemia (riduzione dell'emoglobina e dei globuli rossi).

L'anemia dell'Artrite Reumatoide rientra nel gruppo delle anemie da malattia infiammatoria cronica e la sua entità va di pari passo con l'attività della malattia.

Non va tuttavia dimenticato che l'anemia spesso presente in questi pazienti può essere conseguente ad emorragie più o meno evidenti a livello del tratto gastroenterico, soprattutto in corso di terapia con FANS e/o steroidi.



COME SI COMPORTA IL FERRO?

La concentrazione sierica del ferro e il comportamento delle proteine ferroleganti vengono profondamente alterate in corso di Artrite Reumatoide. L'anemia nella malattia reumatoide cronica è caratterizzata da iposideremia (riduzione del livello di ferro nel sangue), da ridotta capacità ferrolegante delle proteine plasmatiche e da una diminuzione della concentrazione della

transferrina, mentre la ferritina è aumentata. La sideremia si riduce nelle fasi di acuzie e l'entità della riduzione correla bene con gli altri parametri di attività. Pertanto l'anemia in corso di Artrite Reumatoide va ben distinta dalla semplice anemia sideropenica (da carenza di ferro), nella quale anche il livello della ferritina (espressione dei depositi di ferro) è molto basso.

QUALI TEST SONO UTILIZZATI PER LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE?

Due test sono utilizzati per confermare la diagnosi di Artrite Reumatoide: la ricerca dei fattori reumatoidi e la determinazione degli anticorpi anti-citrullina. E' tuttavia utile ricordare che ad oggi non esiste un test patognomonico (vale a dire la cui positività dà di per sé la certezza della diagnosi) per la malattia. Pertanto, per poter essere di effettiva utilità clinica e diagnostica i test di laboratorio devono essere considerati e valutati in maniera intelligente e critica.

COSA SONO E COME SI DETERMINANO I FATTORI REUMATOIDI?

I fattori reumatoidi sono autoanticorpi diretti verso determinati antigenici presenti sulle molecole delle immunoglobuline di classe IgG. Nonostante i fattori reumatoidi siano presenti in una elevata percentuale (70-80%) dei pazienti con Artrite Reumatoide e quindi la loro ricerca sia utile per la diagnosi di questa malattia, non va dimenticato che questi anticorpi possono essere riscontrati in un'ampia varietà di condizioni cliniche, reumatiche e non, e in soggetti apparentemente sani specie in età avanzata (fino al 5 %). Nell'Artrite Reumatoide, titoli elevati si associano di solito ad un decorso più grave con sviluppo di erosioni ossee e di manifestazioni extra-articolari. I metodi per la rilevazione dei fattori reumatoidi sono il test al lattice (latex-test, detto anche RA-test), in cui particelle di lattice sono ricoperte di immunoglobuline umane, la reazione di Waaler-Rose, in cui globuli rossi di montone sono rivestiti di immunoglobuline di coniglio, e le metodiche ELISA in cui le immunoglobuline umane sono adese alle pareti dei pozzetti delle piastre.

TUTTI I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE HANNO I TEST POSITIVI PER I FATTORI REUMATOIDI?

Da quanto già detto si può dedurre che circa il 20-30% dei pazienti risultano negativi alla ricerca dei fattori reumatoidi, per lo meno con i test attualmente in uso. In genere l'Artrite Reumatoide cosiddetta sieronegativa presenta un decorso più benigno della variante sieropositiva.



SE UN SOGGETTO HA IL TEST POSITIVO PER I FATTORI REUMATOIDI DEVE ESSERE CONSIDERATO AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE?

Da quanto già esposto si può dedurre che il test può risultare positivo anche in soggetti con altre malattie o addirittura sani. Le malattie che più frequentemente possono presentare il test positivo sono le altre connettiviti sistemiche, le malattie infiammatorie croniche, alcune malattie infettive (in particolare l'epatite da HCV).

CHE COSA SONO GLI ANTICORPI ANTI-CITRULLINA?

La citrullina è una sostanza derivata da un aminoacido, l'arginina. Si è osservato che nel corso dell'Artrite Reumatoide si sviluppano anticorpi diretti verso questa sostanza presente su una proteina, la fillagrina. Per la ricerca degli anticorpi anti-citrullina sono oggi disponibili test immuno-enzimatici (ELISA), che utilizzano prodotti sintetici ricchi di citrullina. Questi anticorpi sono altamente specifici per l'Artrite Reumatoide e si sono dimostrati molto utili da un punto di vista diagnostico e prognostico, nella valutazione ad esempio della progressione del danno articolare, nonché nella capacità di discriminare tra le artriti indifferenziate che evolveranno in Artrite Reumatoide.

QUALE UTILITÀ PUÒ AVERE L'ESAME DEL LIQUIDO SINOVIALE IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE?

Lo studio del liquido sinoviale riveste una notevole importanza diagnostica e permette di differenziare le patologie articolari degenerative da quelle infiammatorie e in molti casi si possono ottenere informazioni sull'intensità di questi processi patologici. L'esame microscopico del sedimento del liquido sinoviale può permettere di riconoscere la presenza di globuli bianchi con numerose particelle incluse, i cosiddetti "ragociti" ("cellule ad acino d'uva"). La ricerca dei ragociti può avere una certa importanza diagnostica, essendo presenti in elevata percentuale nella larga maggioranza dei pazienti con Artrite Reumatoide.

CHE UTILITÀ DIAGNOSTICA POSSONO AVERE I TEST PER LA DETERMINAZIONE DELL'ASSETTO IMMUNOGENETICO?

Per quanto riguarda l'Artrite Reumatoide, sebbene sia stata dimostrata una associazione tra questa malattia ed alcuni alleli del Sistema Maggiore di Istocompatibilità HLA (l'HLA-DR4 e DR1), questa associazione determina un fattore di rischio talmente basso nel singolo soggetto da non rivestire dal punto di vista clinico pratico che scarsissimo valore.

ESISTE UNA FORMA GIOVANILE DI ARTRITE REUMATOIDE?

Quella che un tempo veniva chiamata Artrite Reumatoide Giovanile si è rivelata in realtà un insieme di forme cliniche, delle quali solo una quota minore (circa il 10%) presenta le caratteristiche dell'Artrite Reumatoide dell'adulto.

Questa forma, chiamata Poliartrite Sieropositiva per il fattore reumatoide, è una delle categorie in cui viene suddivisa la cosiddetta Artrite Idiopatica Giovanile, che comprende tutte le forme di artrite cronica primaria ad insorgenza prima del sedicesimo compleanno.

CHE COS'È LA SINDROME DI FELTY?

E' una particolare forma clinica, caratterizzata dalla associazione di un quadro classico di Artrite Reumatoide con ingrossamento delle linfoghiandole e della milza e riduzione del numero dei globuli bianchi del sangue. Inoltre sono frequenti riduzione del numero dei globuli rossi e delle piastrine, elevato titolo dei fattori reumatoidi, manifestazioni vasculitiche cutanee e una particolare facilità a contrarre infezioni.

CHE COS'È LA SINDROME DI CAPLAN?

E' una particolare forma clinica, caratterizzata dalla associazione di infiammazione polmonare da polveri irritanti (pneumoconiosi), noduli polmonari e Artrite Reumatoide. Descritta per la prima volta da Caplan, che la osservò in alcuni minatori gallesi affetti da Artrite Reumatoide e pneumoconiosi, viene oggi considerata una pneumopatia nodulare (di tipo reumatoide) che insorge nei soggetti reumatoidi esposti all'inalazione (stimolante) di polveri di silicio, asbesto e carbone.

QUAL È IL DECORSO NATURALE DELL'ARTRITE REUMATOIDE?

L'Artrite Reumatoide è una malattia a evoluzione cronica e progressiva, tuttavia la storia naturale della malattia, anche in assenza di interventi terapeutici, presenta caratteristiche estremamente variabili da paziente a paziente.

Infatti, seppur in maniera estremamente grossolana, i pazienti affetti da Artrite Reumatoide possono venire suddivisi in tre grandi gruppi: il primo gruppo risulta essere costituito da individui (circa il 10% di tutti i pazienti) che hanno avuto una poliartrite transitoria alla quale ha fatto seguito una remissione duratura; il secondo gruppo, molto più numeroso (circa l'80% dei pazienti), comprende tutti quei pazienti



nei quali la malattia, pur avendo una evoluzione cronica e progressiva, è caratterizzata dall'alternarsi continuo di fasi di riacutizzazione seguite da fasi di remissione più o meno durature; il terzo e ultimo gruppo comprende tutti quei pazienti (circa il 10%), solitamente con fattori reumatoidi ad alto titolo e antigene HLA-DR4, nei quali l'artrite ha un andamento inesorabilmente progressivo e ingravescente. Le riacutizzazioni possono avvenire spontaneamente oppure in concomitanza (o conseguenza) di altri eventi morbosi.

Ogni episodio lascia degli esiti che vanno ad aggiungersi e ad aggravare le lesioni già presenti. Le fasi di remissione hanno una durata estremamente variabile (da settimane ad anni). In alcuni casi è possibile osservare remissioni cliniche e laboratoristiche pressoché complete, tanto durature da poter mimare una "guarigione".

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA CHE FANNO PRESUMERE UN DECORSO SFAVOREVOLE (FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI)?

Vengono considerati fattori prognostici negativi: l'interessamento di più di 20 articolazioni all'esordio, la comparsa di disabilità funzionale già nel primo anno di malattia, la persistenza di indici infiammatori (VES, Proteina C reattiva) elevati, la sieropositività per i fattori reumatoidi, la sieropositività per gli anticorpi anti-citrullina, la precoce insorgenza di erosioni all'esame radiologico, l'interessamento extra-articolare.

COME SI COMPORTA LA MALATTIA IN GRAVIDANZA?

In gravidanza l'Artite Reumatoide tende ad attenuarsi e molto spesso non richiede una terapia farmacologica, tuttavia dopo il parto vi è il rischio di una riacutizzazione della sintomatologia, sia a causa delle modificazioni fisiologiche che seguono il periodo di gestazione, sia per il sovraccarico funzionale dovuto all'accudimento del neonato.

NEL CASO SI DESIDERASSE AVERE UNA GRAVIDANZA, COME CI SI DEVE COMPORTARE?

Si consiglia di iniziare una gravidanza quando la malattia è ben controllata, avendo sospeso quei farmaci con possibile effetto malformativo per il feto (teratogeni), come il metotressato e la leflunomide.

QUAL È LA PROGNOESI A LUNGO TERMINE DELLA MALATTIA?

Fino a pochi anni fa la prognosi a lungo termine per la maggior parte dei pazienti reumatoidi non poteva considerarsi favorevole. Infatti dopo dieci anni di malattia, oltre il 50% dei pazienti presentava importanti compromissioni articolari con peggioramento progressivo della qualità di vita e molti dovevano cambiare, se non addirittura abbandonare, l'attività lavorativa. Questi pazienti inoltre presentavano anche una minore aspettativa di vita, mediamente di 3-7 anni (anche 10-15 anni in meno nei pazienti con manifestazioni extra-articolari) rispetto ad analoghe popolazioni sane.

Tra le cause di morte più frequenti venivano elencate: le complicanze vasculitiche, l'amilodiosi renale, le complicanze iatrogene, le malattie cardiovascolari (favorite dai trattamenti steroidei), le infezioni, queste ultime sicuramente favorite dalle terapie steroidee ed immunosoppressive protrate.

Sebbene non esistano statistiche relative a questi ultimi anni, successivi alla introduzione in terapia dei nuovi farmaci come la leflunomide e gli agenti biologici, a motivo della non sufficiente durata delle osservazioni, l'impressione generale è che la prognosi di questa malattia sia oggi decisamente migliorata e, molto probabilmente, ancor più sarà favorevole nel prossimo futuro.

COME SI FA LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE?

L'Artrite Reumatoide in fase avanzata solitamente non presenta alcuna difficoltà diagnostica, tuttavia all'esordio, quando non sono ancora comparse le lesioni a carico delle cartilagini e dell'osso e le caratteristiche deformazioni, può presentarsi con manifestazioni cliniche estremamente eterogenee tanto da porre seri problemi diagnostici. Spesso l'esatta diagnosi di Artrite Reumatoide viene ritardata a causa di una insufficiente raccolta di dettagli nella storia del paziente (dati anamnestici), di un superficiale esame obiettivo e di una eccessiva considerazione dei risultati delle indagini di laboratorio e radiologiche. La grande variabilità delle manifestazioni articolari (dai semplici dolori all'artrite franca con segni obiettivi di infiammazione), il loro esordio (una o poche o molte articolazioni) e il loro andamento (intermittente, continuo, ingravescente, aggiuntivo), la presenza a volte preminente di manifestazioni extra-articolari (tenosinoviti, borsiti) e la non rara negatività dei test classici per la ricerca del fattore reumatoide, la tardiva comparsa di segni radiologici di lesione cartilaginea e



ossea, fanno sì che spesso la malattia venga misconosciuta. Infatti, nessun singolo test è infallibile per porre la diagnosi, anche se il riscontro in un paziente con interessamento di più articolazioni di indici di flogosi elevati, anemia iposideremica con capacità legante il ferro normale e positività dei test per il fattore reumatoide e/o per gli anticorpi anti-citrullina, è da considerarsi altamente significativo ai fini diagnostici.

COME SI CURA LA MALATTIA?

Il trattamento dell'Artrite Reumatoide è finalizzato a quattro obiettivi:

- 1) controllare o per lo meno attenuare la sintomatologia infiammatoria,
- 2) bloccare o per lo meno rallentare l'evoluzione della malattia,
- 3) preservare e/o recuperare la funzionalità articolare,
- 4) prevenire e/o correggere le deformazioni articolari.

Tali obiettivi per essere affrontati con successo necessitano che il programma terapeutico, che non può essere solo farmacologico, venga individualizzato paziente per paziente, a seconda della durata e del grado di attività della malattia e del suo stadio anatomico (entità del danno irreversibile).

QUALI SONO LE PRINCIPALI MISURE DI CARATTERE GENERALE DA ADOTTARE?

Tra le misure terapeutiche più importanti vi è sicuramente l'eliminazione dei sovraccarichi articolari ed il controllo dell'attività fisica, senza tuttavia dimenticare che vi è la necessità di mantenere una moderata attività per prevenire l'atrofia muscolare e le rigidità articolari. Infatti, benchè il riposo abbia un'influenza benefica sulla sintomatologia dolorosa, il riposo completo a letto è da consigliarsi solo nelle fasi di acuzie, mentre dovrebbero essere praticati di norma la eliminazione delle attività più gravose e un riposo pomeridiano di 1-2 ore. L'effettuazione di un bagno o di una doccia calda al risveglio può essere utile per attenuare la rigidità mattutina e per affrontare con minore impaccio gli esercizi fisioterapici.

La dieta, necessariamente completa e nutriente, deve permettere di eliminare ogni peso superfluo per non sovraccaricare le articolazioni.

E' di recente acquisizione l'osservazione che anche il fumo è un fattore di rischio per l'artrite, per cui se ne consiglia l'astensione.

IN CHE CONSISTE LA TERAPIA FARMACOLOGICA?

L'Artrite Reumatoide si caratterizza per il decorso cronico, ne consegue la necessità di praticare terapie prolungate, se non addirittura continuative. Infatti solo pochi pazienti giungono a completa guarigione mentre per la maggior parte dei pazienti si deve parlare di "controllo della malattia" per tempi più o meno lunghi.

I farmaci utilizzati nella terapia dell'Artrite Reumatoide possono essere divisi in tre grandi gruppi: il primo comprende i farmaci cosiddetti "sintomatici" (analgesici, farmaci antiinfiammatori non steroidei, cortisonici); il secondo comprende le cosiddette terapie "di fondo", nei paesi anglosassoni chiamati *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs); il terzo comprende i farmaci "d'appoggio" (antidepressivi, gastroprotettori, anti-osteoporotici, vitamine, ferro, ecc.).

La corretta scelta del farmaco da usarsi nei singoli pazienti non può ovviamente prescindere dalla corretta identificazione dei problemi: infatti il mancato riconoscimento, tra i numerosi sintomi, di quelli che necessitano di ulteriori terapie farmacologiche da quelli che necessitano di altri approcci (fisiochinesiterapia, interventi chirurgici, ausili) è spesso fonte di errori terapeutici che, oltre a non fornire alcun vantaggio ai pazienti, li espongono a effetti indesiderati e consolidano l'idea già radicata dell'inefficacia e della pericolosità dei farmaci antireumatici.

QUALI SONO I PRINCIPALI FARMACI SINTOMATICI?

I farmaci sintomatici, pur essendo utili per controllare alcune manifestazioni dell'Artrite Reumatoide, non sono in grado di modificare l'andamento della malattia, perciò l'effetto benefico scompare con la sospensione del farmaco stesso e, di conseguenza, il loro uso spesso diviene prolungato se non cronico. Farmaci sintomatici sono considerati: i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), i cortisonici e gli analgesici (farmaci contro il dolore).

QUAL È IL RUOLO DEI FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) NELLA TERAPIA?

I FANS sono in grado di agire sia sulla componente flogistica che sulla componente dolorosa e pertanto vanno considerati senza ombra di dubbio come uno strumento molto importante e difficilmente sostituibile nel trattamento dell'Artrite Reumatoide. I



meccanismi d'azione dei FANS si esplicano a diversi livelli del processo infiammatorio e rendono conto della loro maggiore efficacia rispetto ai semplici analgesici nel controllare le manifestazioni dolorose e le limitazioni funzionali connesse a questa malattia.

L'azione più importante consiste nell'inibizione della sintesi di importanti mediatori dell'infiammazione (chiamati prostaglandine) a livello di un particolare enzima (chiamato cicloossigenasi o COX). Non vi sono delle indicazioni precise su quale dei numerosi FANS disponibili usare, quali dosaggi utilizzare e per quanto tempo, in quanto la risposta individuale dei singoli pazienti è molto variabile sia nei confronti di un determinato farmaco che, a volte, addirittura rispetto alla modalità di somministrazione dello stesso farmaco (ad esempio per via orale, per supposta o per iniezione). Ovviamente ciò comporta l'evenienza di tutta una serie di problematiche connesse alla somministrazione, all'assorbimento, alla distribuzione tissutale, al metabolismo, all'escrezione, alla tollerabilità e alla tossicità di questi farmaci, soprattutto in quei pazienti che presentano delle patologie concomitanti.

QUALI SONO I PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEI FANS?

Il principale meccanismo d'azione dei FANS è costituito dal blocco della sintesi delle prostaglandine: questo se da un lato rende conto dell'efficacia di questi farmaci sui processi flogistici, dall'altro lato è implicato nella genesi di alcuni dei principali effetti collaterali indotti dai FANS, soprattutto a livello gastrico e renale.

La sintomatologia connessa alle lesioni gastriche è molto variabile (dispepsia, dolore epigastrico, nausea, vomito) e spesso non vi è alcuna corrispondenza tra gravità dei sintomi e gravità delle lesioni riscontrate alla gastroendoscopia (esame diretto della mucosa dello stomaco attraverso un particolare strumento a fibre ottiche).

Le lesioni FANS-indotte sono particolarmente frequenti e gravi nei pazienti anziani e, tenendo conto della frequenza della malattia in questa fascia di età, è evidente l'importanza che il problema assume sia in termini terapeutici che socioeconomici.

Gli effetti collaterali dei FANS a livello epatico sono rari (2-3% dei pazienti) e il più delle volte sono provocati da un danno epatotossico diretto e da reazioni idiosincrasiche. L'elevazione degli enzimi epatici (transaminasi) è frequente e solitamente è reversibile con la sospensione del farmaco: la ripresa della terapia anti-infiammatoria con un altro farmaco di classe diversa spesso è sufficiente ad ovviare a tale inconveniente. I FANS possono provocare una riduzione della funzionalità renale, aggravare o scatenare

un'insufficienza renale. Ciò si verifica in genere quando la funzionalità renale è già compromessa, come nei soggetti con insufficienza renale subclinica e nelle persone anziane. A causa del loro meccanismo d'azione i FANS possono interferire con numerosi farmaci tra i quali i diuretici, i beta-bloccanti e gli ACE-inibitori, riducendone l'efficacia nel controllo della pressione arteriosa.

QUALI VANTAGGI OFFRONO I COSIDDETTI FANS COX2-SELETTIVI O COXIB?

I FANS COX2-selettivi o COXIB, recentemente introdotti sul mercato, offrono il vantaggio di essere in grado di inibire l'enzima responsabile della produzione di prostaglandine nei focolai patologici (COX2), dove contribuiscono ad attivare i processi dell'infiammazione, lasciando inalterata la produzione delle prostaglandine fisiologiche protettive della funzionalità gastrica, sintetizzate dalla COX1, che anch'essa viene inibita dai FANS non selettivi.

COME EVITARE LA GASTROPATIA DA FANS?

Gli antiacidi non sembrano in grado di svolgere una adeguata azione protettiva sulla mucosa gastrica, né di accelerare i processi di guarigione delle lesioni eventualmente determinatesi. Tra i citoprotettori il sucralfato, stimolando la produzione di muco e la secrezione di bicarbonati, sembra possedere una certa azione preventiva sullo sviluppo dell'ulcera da FANS, ma non sembra in grado di favorirne la guarigione.

La somministrazione di analoghi delle prostaglandine (in grado di stimolare le difese tessutali e di inibire in una certa misura la secrezione acida) sembra più efficace del sucralfato e degli H-2-antagonisti (come la ranitidina) nella prevenzione delle ulcere gastriche e del loro sanguinamento. Una spiccata azione protettiva sulla mucosa gastrica è esercitata dagli inibitori della pompa protonica, che sono diventati ultimamente i farmaci di riferimento nella prevenzione della gastropatia da FANS.

QUAL È IL RUOLO DEGLI ANALGESICI?

Una delle principali indicazioni all'uso degli analgesici in sostituzione ai FANS o in aggiunta ad essi (per ridurre il dosaggio) è quello di evitarne gli effetti collaterali, soprattutto a livello gastrico dove gli analgesici puri, come il paracetamolo o il tramadolo, sono sicuramente meglio tollerati.



QUAL È IL RUOLO DEI CORTISONICI?

Poichè tutte le manifestazioni fondamentali della flogosi sono sensibili al cortisone e ai suoi derivati (cortisonici o corticosteroidi, spesso chiamati semplicemente steroidi), questi farmaci costituiscono tuttora un valido contributo nel trattamento della Artrite Reumatoide.

Anche i cortisonici tuttavia vanno considerati come farmaci sintomatici: hanno evidente attività soppressiva sul dolore, sulla rigidità ed anche su gli altri segni della flogosi (tumefazione, calore, febbre, etc.), tuttavia non agiscono modificando i processi patologici alla base della malattia, sicché il loro effetto si manifesta fin tanto che vengono somministrati. I sintomi della malattia si ripresentano alla sospensione del trattamento (a meno che nel frattempo non sia stata modificata l'attività del processo morboso con l'utilizzo dei cosiddetti farmaci "di fondo"), talora addirittura in maniera più accesa (cosiddetto "rebound" o rimbalzo), specialmente quando la sospensione sia avvenuta bruscamente.

La principale indicazione a trattare con cortisonici una forma di Artrite Reumatoide è la persistenza di manifestazioni importanti della malattia nonostante la somministrazione di FANS a dosaggio pieno.

In questi casi il cortisonico verrà associato al regime con il FANS più redditizio in termini di efficacia e tollerabilità.

La maggiore efficacia dei cortisonici nei confronti dei FANS è dimostrata dal fatto che solo i primi si rivelano in grado di modificare sostanzialmente i valori della VES e dei reattanti della fase acuta e di correggere l'anemia da malattia infiammatoria cronica.

I cortisonici comportano però il rischio di numerosi effetti collaterali e vanno quindi prescritti in base ad indicazioni precise, alla dose minima sufficiente a controllare le manifestazioni della malattia e preferibilmente in dose unica mattutina.

Il dosaggio consigliato per il prednisone è di 7,5 mg al giorno nell'uomo e di 5 mg al giorno nella donna, ma ogni possibile riduzione di dosaggio va perseguita con tenacia. Nel trattamento prolungato dell'Artrite Reumatoide sono consigliabili i cortisonici a emivita breve quali il prednisone, il 6-metil-prednisolone ed il triamcinolone, al fine di ridurre il rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

QUALI SONO I PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DEI CORTISONICI?

Non va dimenticato che tutti i cortisonici, anche se assunti a dosi molto basse, dovendo essere somministrati per lunghissimo tempo e a volte anche a vita, inevitabilmente finiscono per avere effetti metabolici, in particolare predominano gli effetti catabolici (cioè demolitivi) di tutti i substrati ricchi di proteine, come ad esempio i muscoli (ipotrofia muscolare), le ossa (osteoporosi), la pelle (assottigliamento della cute e smagliature), i piccoli vasi (fragilità capillare). Parallelamente potrà rilevarsi una tendenza all'iperglicemia e al diabete e all'accumulo di adipe in particolari distretti: cuscinetti sopraclaveari, guance (faccia a luna piena), regione cervicale bassa (gobba di zebù), addome. I cortisonici inoltre possono modificare il metabolismo idro-salino, essendo causa, nei soggetti predisposti, di ipertensione arteriosa, edemi, aumento della tensione nei bulbi oculari (glaucoma). Gli effetti degli steroidi sul sistema immunitario si traducono in una aumentata incidenza di processi infettivi batterici, virali e fungini. Tra gli effetti collaterali più importanti degli steroidi vi è l'arresto della crescita staturale, che può diventare un serio problema quando si abbia a che fare con soggetti ancora in età evolutiva.

COME OVVIARE AGLI EFFETTI COLLATERALI DEI CORTISONICI?

Il controllo della dieta deve essere una norma costante per il paziente in trattamento steroideo, in particolare la dieta deve essere povera di zuccheri, povera di sale e ricca di calcio. Per il resto deve essere equilibrata, con un giusto apporto di proteine, frutta e verdura. La perdita ossea (osteoporosi) associata all'uso degli steroidi avviene prevalentemente a carico dell'osso trabecolare e spesso è notevole e può aggiungersi alla perdita ossea fisiologica postmenopausale e senile e a quella secondaria alla malattia di per sé, tanto che la prevalenza di fratture e crolli vertebrali in pazienti reumatoidi cortisonati è valutabile tra il 10 e il 20%. Anche le fratture del collo del femore e del terzo distale del radio non sono rare in questi pazienti. Oggigiorno la prevenzione dell'osteoporosi cortisonica è fattibile, ricorrendo a seconda dei casi, del sesso, dell'età e della gravità, alla supplementazione con calcio e vitamina D, all'attività fisica con esercizi mirati, all'utilizzo di farmaci protettivi (bifosfonati). L'efficacia di questi trattamenti potrà essere monitorata con la determinazione periodica della densitometria ossea (MOC del rachide lombare fino a 65 anni di età, MOC del collo femorale sopra i 65 anni).



QUAL È IL RUOLO DEI FARMACI DI FONDO O DMARDS?

Sono farmaci impiegati nel tentativo di modificare e in qualche misura controllare i meccanismi patogenetici alla base della malattia. Si differenziano dai farmaci sintomatici per le seguenti caratteristiche: non hanno un effetto immediato sulla malattia; i risultati compaiono lentamente e si manifestano progressivamente; esercitano una evidente soppressione dell'attività della malattia in una buona percentuale di casi (casi responder); permettono una remissione completa in una variabile, ma in genere bassa, percentuale di casi; influenzano positivamente i parametri biumorali della malattia; gli effetti della terapia si protraggono anche dopo la sospensione della stessa.

QUALI SONO I PRINCIPALI FARMACI DI FONDO?

Numerosi sono i farmaci che sono stati utilizzati per la terapia dell'Artrite Reumatoide. I più antichi sono stati usati su base puramente empirica o addirittura sull'assunto di teorie erranee, come ad esempio che la malattia fosse dovuta al micobatterio della tubercolosi (sali d'oro) o ad un particolare tipo di streptococco (sulfasalazina). Altri farmaci sono stati impiegati in quanto ad attività immunosoppressiva (azatioprina, metotressato, ciclofosfamide, ciclosporina). Solo recentemente sono stati introdotti farmaci escogitati in rapporto al preciso scopo di interferire nei meccanismi patogenetici della malattia (leflunomide, agenti biologici). I farmaci di fondo possono essere distinti in due categorie: piccole molecole (di basso peso molecolare, generalmente frutto di sintesi chimica), e grandi molecole (di alto peso molecolare, frutto di sofisticate metodiche di ingegneria genetica, dette anche agenti biologici o biotecnologici). Le prime sono in genere a basso costo, le seconde a costo elevato, caratteristica che ne disciplina l'uso.

QUALI SONO I PRINCIPALI FARMACI DI FONDO A MOLECOLA PICCOLA?

I principali sono (in ordine cronologico di utilizzo): i sali d'oro, gli antimalarici di sintesi, la penicillamina, la sulfasalazina, il metotressato, la ciclosporina, la leflunomide.

COME VENGONO UTILIZZATI I SALI D'ORO?

I sali d'oro per iniezione intramuscolare sono i farmaci di fondo usati da più tempo nel trattamento dell'Artrite Reumatoide. Il prodotto più diffusamente utilizzato è

l'aurotiomalato sodico che contiene circa il 50% di oro metallo: il dosaggio ottimale varia tra i 20 e i 50 mg settimanali. In Italia è reperibile una preparazione di tiosolfato di sodio e oro (Fosfocrisolo R), che contiene circa il 20% di oro metallo: la dose terapeutica è di 50-100 mg alla settimana. L'effetto terapeutico si instaura lentamente e richiede in genere 4-6 mesi di cura, se dopo questo periodo il risultato non è stato soddisfacente, il trattamento va sospeso in quanto il paziente ha dimostrato di essere un non-responder (evento che si verifica in circa il 30% dei casi). Nei pazienti responder la terapia va continuata passando gradualmente a dosaggi di mantenimento viepiù ridotti (una iniezione ogni 2-4 settimane). In alcuni pazienti si rende necessario sospendere la terapia per la comparsa di effetti collaterali. L'effetto collaterale più comune, ed anche meno preoccupante, è una eruzione cutanea (la dermatosi aurica), che può regredire anche solo riducendo il dosaggio del farmaco o diradando le somministrazioni. Complicanze più rare, ma più temibili, della terapia sono la glomerulonefrite membranosa, che si manifesta con proteinuria sino a una vera sindrome nefrosica, e la trombocitopenia (caduta delle piastrine), che richiedono l'immediata sospensione del trattamento ed un'attenta sorveglianza del paziente. Altri effetti collaterali della terapia possono essere: la stomatite, discrasie ematiche (granulocitopenia, che è dose-dipendente e quindi non sempre richiede la sospensione della terapia; eosinofilia; anemia aplastica), neuropatie periferiche, etc. Durante la fase di attacco è quindi buona norma controllare la crasi ematica e le urine almeno una volta al mese, durante il mantenimento ogni 2-3 mesi. Con i sali d'oro per os (auranofin al dosaggio di 6 mg al giorno) gli effetti collaterali sono più rari, e precedenti effetti collaterali comparsi con la terapia aurica per iniezione non controindicano in maniera assoluta un'eventuale terapia con sali d'oro per somministrazione orale. Questo tipo di trattamento tuttavia sembrerebbe meno efficace rispetto a quello per via parenterale. Effetto collaterale relativamente frequente sono i disturbi dell'alvo (diarrea), che tuttavia sono transitori interrompendo o riducendo temporaneamente la somministrazione del farmaco.

COME VENGONO UTILIZZATI GLI ANTIMALARICI?

Gli antimalarici di sintesi vengono usati nella terapia di fondo dell'Artrite Reumatoide, specialmente nelle forme poco evolutive e poco erosive: questi farmaci possono venire somministrati per lungo tempo se usati a dosaggi contenuti: cloroquina 250-500



mg al giorno, oppure idrossiclorochina 200-600 mg al giorno. Nei casi rapidamente evolutivi può anche essere consigliabile l'associazione antimalarici-sali d'oro, che sembra particolarmente efficace sul piano terapeutico mentre non dimostra maggiore incidenza di effetti collaterali. I più frequenti effetti collaterali degli antimalarici sono i rash cutanei, la leucopenia (riduzione nel numero dei globuli bianchi), la neuropatia periferica e i disturbi oculari. Questi ultimi sono essenzialmente di due tipi: il primo consiste nella deposizione del farmaco a livello corneale, che determina disturbi della visione, fotofobia e aloni luminosi ed è reversibile con la sospensione del farmaco stesso; il secondo consiste in una retinopatia degenerativa solitamente, ma non obbligatoriamente, irreversibile. I disturbi oculari sono rari ai dosaggi abituali di mantenimento (250 mg/die per la clorochina, 200 mg/die per la idrossiclorochina). Nei trattamenti cronici si consiglia il controllo oculistico almeno una volta all'anno.

COME VIENE UTILIZZATA LA PENICILLAMINA?

La penicillamina è un composto contenente zolfo primitivamente utilizzato nel trattamento del morbo di Wilson (rara malattia ereditaria dovuta ad accumulo nei tessuti di rame) e nelle intossicazioni da metalli per le sue proprietà di legare il rame e gli altri metalli pesanti. È indicata nelle forme di Artrite Reumatoide tanto sieropositive che sieronegative con malattia attiva e progressiva, non responsive o che si siano "sganciate" dal trattamento con antimalarici di sintesi e/o sali d'oro, oppure di pazienti che non hanno potuto praticare tali terapie per intolleranza ai medicamenti. È prudente seguire lo schema "go low, go slow", iniziando con 150 mg al giorno, incrementando la dose di altri 150 mg al giorno ogni 2 settimane fino a raggiungere il dosaggio di 600 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente incrementata fino a 900 mg giornalieri. Nei soggetti responder l'effetto si evidenzia in genere entro i 6 mesi di trattamento a dosaggio pieno. Come dose di mantenimento in genere non conviene scendere sotto i 2/3 della dose massima raggiunta. Gli effetti collaterali della penicillamina sono numerosi e alcuni potenzialmente fatali (depressione midollare di singole serie o anche globale), possono essere interessati il tubo digerente (anoressia, gastrite, riattivazione di ulcera peptica, diarrea), il fegato, il rene (relativamente frequente la proteinuria fino alla sindrome nefrosica), la cute e le mucose, etc. Disturbi relativamente frequenti sono ancora l'ageusia (abolizione del senso del gusto, in genere transitoria) e la febbre da farmaco. In corso di terapia con penicillamina possono insorgere, anche se molto raramente, sindromi a carattere autoimmune.

COME VIENE UTILIZZATA LA SULFASALAZINA?

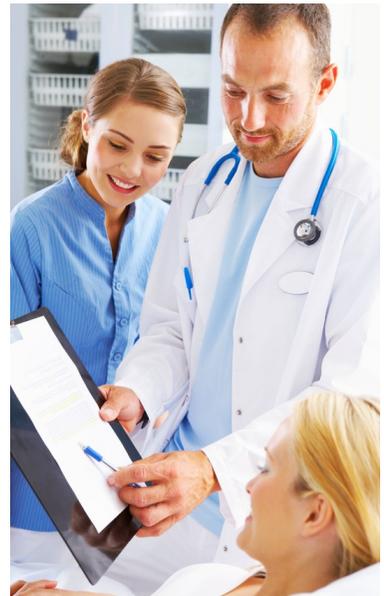
La sulfasalazina o salazopirina è un prodotto composto da un sulfamidico, la sulfopiridina, e dal salicilato. Proposto originariamente per la cura dell'Artrite Reumatoide sulla convinzione, poi dimostratasi errata, che questa malattia fosse dovuta all'azione dello *Streptococcus agalactiae*, il farmaco venne successivamente abbandonato per questa indicazione, mentre se ne dimostrò l'efficacia nel trattamento della colite ulcerosa e del morbo di Crohn.

Successivamente se ne è riproposto l'impiego nel trattamento dell'Artrite Reumatoide, in alternativa ai farmaci di fondo già citati. Anche per la sulfasalazina si consiglia la somministrazione a dosaggi progressivamente crescenti: 0,5 g al giorno per le prime 1-2 settimane fino ad arrivare alla dose piena di 2-3 g pro die, dose da continuare per almeno 6 mesi per valutarne l'efficacia. Gli effetti collaterali più frequenti sono l'intolleranza gastrica (nausea e vomito) e i rash cutanei, rari il broncospasmo, l'anemia da depressione midollare della serie rossa, l'eosinofilia polmonare, le neuropatie periferiche.

COME VIENE UTILIZZATO IL METOTRESSATO (O METHOTREXATE)?

Il methotrexate ha mostrato di possedere una notevole efficacia nel controllare le manifestazioni e l'evoluzione dell'Artrite Reumatoide refrattaria alle terapie standard e anche ad altre terapie non convenzionali. Tra i numerosi schemi terapeutici proposti si preferisce di solito la somministrazione mediante singola iniezione intramuscolare settimanale: in tal modo viene evitato un passaggio epatico del farmaco e quindi vengono ridotti i rischi di tossicità a questo livello.

La dose terapeutica nei singoli casi può variare dai 5 ai 25 mg/settimana, per cui, a seconda del peso del paziente si consiglia di iniziare la terapia con 5-10 mg/settimana salvo incrementare progressivamente il dosaggio se dopo 2-3 mesi non vi è stato miglioramento.





Pur essendo il methotrexate estremamente efficace nel sopprimere la malattia, questa va frequentemente incontro a riacutizzazione nel giro di poche settimane una volta sospeso il farmaco; la terapia, di conseguenza, in assenza di effetti collaterali, dovrebbe essere protratta a tempo indeterminato, probabilmente ricercando continuamente il dosaggio minimo efficace.

Tra i vari effetti collaterali che possono comparire nei pazienti in trattamento con methotrexate vanno sottolineati quelli a carico del parenchima polmonare ed epatico. Il cosiddetto “polmone da methotrexate”, per quanto rara, è una evenienza grave che richiede l'immediata sospensione del farmaco, mentre l'epatopatia, che si manifesta con un progressivo incremento dei livelli delle transaminasi seriche, è dose-dipendente e reversibile. Una cirrosi epatica, in conseguenza di una protratta terapia con methotrexate, è stata segnalata solo per dosaggi incongrui o in pazienti alcolisti o con altre patologie epatiche. Altri effetti collaterali possono essere la depressione midollare, i disturbi degli annessi cutanei (alopecia) e delle mucose in particolare orale e gastrica. Gli effetti collaterali si riducono se inframezzata alle somministrazioni del farmaco si aggiunge una supplementazione di acido folico o folinico (1,5 - 7,5 mg x 1-5 giorni alla settimana). Nei pazienti in trattamento con methotrexate si consiglia il controllo periodico (ogni 1-3 mesi) della crasi ematica e delle transaminasi. Durante il trattamento con methotrexate è sconsigliato iniziare una gravidanza per l'effetto teratogeno ed abortigeno del farmaco. Il trattamento dovrebbe essere sospeso almeno 3-6 mesi prima dell'inizio di una gravidanza.

COME VIENE UTILIZZATA LA CICLOSPORINA?

La ciclosporina è un potente immunodepressore, che è risultato particolarmente utile nel trattamento delle crisi di rigetto dei trapianti d'organo. Successivamente è stata proposta anche per il trattamento di alcune malattie autoimmuni, compresa l'Artrite Reumatoide. La ciclosporina è risultata efficace nel trattamento dell'artrite sia di recente insorgenza che nelle forme inveterate. Rispetto alle comuni terapie di fondo la ciclosporina avrebbe il vantaggio di rallentare la progressione del danno anatomico della malattia valutato radiologicamente. I dosaggi consigliati sono di 3-5

mg/Kg/die: dosaggi superiori sono frequentemente accompagnati da segni di sofferenza renale (aumento della creatinemia per riduzione del filtrato glomerulare, nefropatia interstiziale) e ipertensione arteriosa. L'impiego della ciclosporina nel trattamento dell'Artrite Reumatoide viene oggi riservato solo a quei casi che si siano dimostrati refrattari alle più usuali e meno costose terapie. Nei pazienti in trattamento sono comunque necessari un monitoraggio della ciclosporinemia ed uno stretto controllo della funzione renale e dei valori pressori.

COME VIENE UTILIZZATA LA LEFLUNOMIDE?

La leflunomide, approvata dalla FDA nel settembre 1998 per il trattamento dell'Artrite Reumatoide è un derivato strutturalmente diverso da tutti gli altri farmaci immunosoppressivi, non è citotossica, ma solo citostatica per i linfociti proliferanti. Ciò spiegherebbe perché non dà depressione midollare e non favorisce le infezioni opportunistiche.

La leflunomide è stata concepita come farmaco per curare l'Artrite Reumatoide, ha efficacia in tutti gli stadi della malattia, presenta risposta precoce e prolungata, rallenta la progressione dei segni radiografici della malattia, migliora la capacità funzionale e la qualità della vita dei pazienti.

Per accelerarne l'effetto, inizialmente, è stata consigliata una dose di carico di 100 mg per i primi 3 giorni, seguita dall'usuale dosaggio di 20 mg/die. Tale carico tuttavia può facilmente determinare effetti collaterali spiacevoli, per cui è entrato nell'uso l'utilizzo della dose minore fin dall'inizio del trattamento e in soggetti fragili addirittura l'inizio con la somministrazione di 20 mg a giorni alterni. L'eliminazione della leflunomide ha luogo lentamente: concentrazioni ritenute potenzialmente tossiche per il feto possono perdurare anche 2 anni dopo la sospensione del trattamento. La somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina (procedura di *wash out*) induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione del farmaco.

La leflunomide presenta uno spettro ampio di effetti collaterali, per la maggior parte di natura lieve e tali da non comportare l'interruzione del trattamento. La tossicità più



temuta è quella epatica, per cui si richiede, almeno all'inizio, un attento monitoraggio delle transaminasi. Relativamente frequenti sono la diarrea (spesso transitoria), l'alopecia (reversibile), le reazioni cutanee (eccezionalmente gravi). E' stata osservata ipertensione arteriosa, con meccanismo non chiarito.

Il farmaco è teratogeno nei ratti e nei conigli e può causare danni fetali nella specie umana, pertanto la leflunomide non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a donne in età feconda che non facciano uso di un contraccettivo affidabile durante il trattamento e per un adeguato periodo successivamente. Non essendoci dati specifici sul rischio di tossicità fetale maschio-mediata, anche il paziente maschio che intende generare deve sospendere l'assunzione di leflunomide, sottoporsi alla procedura di *wash out* e attendere un periodo di almeno 3 mesi dopo che le concentrazioni plasmatiche del prodotto siano rientrate nei limiti di sicurezza.

COSA SONO GLI AGENTI BIOLOGICI?

Ad arricchire l'armamentario delle terapie di fondo dell'Artrite Reumatoide, quasi contemporaneamente alla leflunomide, negli ultimi anni ha fatto irruzione una nuova, rivoluzionaria categoria di agenti terapeutici, gli agenti "biologici". Per terapie biologiche si intende l'utilizzo a scopo terapeutico di molecole complesse che sono presenti nel sangue o altri liquidi organici oppure fanno parte o sono derivate da costituenti di cellule o tessuti di esseri viventi. I "biologici" possono essere dei polipeptidi, o delle proteine o degli acidi nucleici (RNA o DNA). Sono ricavati per separazione e purificazione dai prodotti naturali o appositamente generati mediante tecniche di ingegneria genetica. In particolare con la tecnica del DNA ricombinante è oggi possibile indurre la sintesi allo stato di massima purezza di grandi quantità di proteine identiche a quelle naturali oppure con caratteristiche opportunamente modificate. Gli agenti biologici già introdotti nel trattamento dell'Artrite Reumatoide sono agenti modificatori della risposta biologica (*biological response modifiers*), e in quanto tali vengono talora definiti "biologici"; definizione impropria, dal momento che anche i farmaci di fondo non rientranti nella categoria delle "terapie biologiche" modificano la risposta biologica.

Sebbene rimanga ancora molto da imparare su questi prodotti, essi promettono di modificare fundamentalmente le opzioni terapeutiche nell'Artrite Reumatoide. Essi sono il frutto delle migliorate conoscenze sui meccanismi patogenetici di questa malattia. Esistono infatti numerose dimostrazioni che alcune citochine contribuiscono a perpetuare lo stato infiammatorio cronico che caratterizza l'Artrite Reumatoide. Nella cascata delle citochine, un ruolo primario è svolto dal TNF-alfa, che controlla la produzione dell'IL-1 e di altre citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6 e l'IL-8. L'IL-1 non induce l'espressione del TNF-alfa, ma anch'esso favorisce la dismissione dell'IL-6 e dell'IL-8. Il TNF-alfa e l'IL-1 mediano l'infiammazione e la distruzione dell'articolazione inducendo la sintesi e la dismissione di enzimi degradativi (metalloproteinasi), di prostaglandine e di altri mediatori da parte di numerose categorie di cellule.

In base a queste cognizioni, il rationale per sviluppare nuove terapie per curare l'Artrite Reumatoide è stata quella di prendere di mira, neutralizzandole, le citochine proinfiammatorie, in particolare il TNF-alfa e l'IL-1.

In via teorica questo obiettivo poteva essere realizzato o con recettori solubili per la citochina (vale a dire molecole che interagiscono con la citochina, impedendole di reagire con il suo recettore), o con anticorpi monoclonali anti-citochina (vale a dire anticorpi tutti eguali che si complessano con la citochina, rendendola innocua) o con antagonisti dei recettori per la citochina (vale a dire molecole che occupano i recettori della citochina senza però attivarli e rendendoli indisponibili a reagire con la citochina stessa). Tutte e tre queste vie sono state percorse con successo nei laboratori delle industrie farmaceutiche con la produzione e la immissione in commercio dei primi agenti biologici attivi nella cura dell'Artrite Reumatoide: l'Etanercept (EnbrelTM), l'Infliximab (RemicadeTM), l'Adalimumab (HumiraTM), e l'Anakinra (KineretTM).

QUAL È IL RUOLO DEGLI AGENTI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE?

Quale sia il ruolo degli agenti biologici nel trattamento dell'Artrite Reumatoide è ancora fonte di vivo dibattito. La loro indiscussa efficacia nel controllare i sintomi e i segni clinici della malattia, nel rallentare o addirittura arrestare e impedire la



progressione radiologica, nel migliorare rapidamente e persistentemente la qualità della vita dei pazienti si scontra con l'elevato costo di questi prodotti e l'ancora scarsa conoscenza dei possibili effetti collaterali a lungo termine.

Gli agenti biologici sono raccomandati per il trattamento dell'Artrite Reumatoide attiva successivamente all'uso di un altro DMARD (di solito il metotressato). Possono essere aggiunti al precedente trattamento o, in casi particolari, possono sostituire i precedenti DMARDs o altri agenti biologici.

Gli agenti biologici sono efficaci anche nei pazienti mai prima trattati con metotressato, tuttavia come DMARDs di prima scelta per il trattamento dell'artrite il loro uso dovrebbe essere limitato a motivo di considerazioni di sicurezza sul lungo termine. Anche il loro elevato costo dovrebbe essere tenuto in debita considerazione. Gli agenti biologici possono divenire DMARDs di prima scelta, quando gli altri DMARDs siano relativamente controindicati.

Non vi è dimostrazione che un agente biologico dovrebbe essere usato prima di un altro o che uno sia più efficace di un altro, sebbene possano esistere differenze individuali tra i diversi pazienti.

Quando siano usati in dosaggio e con frequenza adeguati, gli agenti biologici dovrebbero portare ad un miglioramento significativo e documentabile dell'artrite entro 12 settimane. Il trattamento dovrebbe essere continuato, solo se si verifica un miglioramento significativo documentabile. Nel caso di una risposta incompleta, si potrebbe ottenere un beneficio addizionale o incrementando le dosi o riducendo gli intervalli tra le somministrazioni, oppure introducendo altri DMARDs o altri agenti biologici.

Gli agenti biologici rallentano la progressione radiologica dell'Artrite Reumatoide, ma fino a quando le implicazioni a lungo termine di questo rallentamento non siano state chiarite, le sole modificazioni radiologiche non dovrebbero determinare il processo di decisione clinica. Non ci sono dati sufficienti circa l'uso degli agenti biologici in gravidanza per formulare consigli in questa circostanza, tuttavia i dati della farmacovigilanza hanno mostrato gli stessi tassi di nascite normali, aborti e interruzioni terapeutiche della popolazione generale.

Gli agenti biologici non dovrebbero essere iniziati o dovrebbero essere interrotti in presenza di serie infezioni.

Una precedente tubercolosi può riattivarsi nei pazienti in trattamento con agenti biologici; una valutazione individuale, compresi una anamnesi accurata e un esame clinico approfondito, dovrebbe essere effettuata in ogni caso e un trattamento preventivo di una eventuale tubercolosi latente dovrebbe essere preso in considerazione secondo le raccomandazioni delle autorità sanitarie locali.

Quando sia presente scompenso cardiaco congestizio grave, gli agenti biologici dovrebbero essere usati con cautela. Poiché sono stati osservati casi di malattie demielinizzanti (sclerosi multipla e forme simili) in pazienti in trattamento con agenti biologici, questi agenti dovrebbero essere interrotti in caso di condizioni simil-demielinizzanti. I pazienti con storia di una malattia demielinizzante definita non dovrebbero essere trattati.

QUALI SONO GLI AGENTI BIOLOGICI OGGI DISPONIBILI PER LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE?

Attualmente sono disponibili sette agenti biologici, di cui 3 diretti contro il TNF-alfa (Infliximab, Etanercept, Adalimumab), uno contro l'IL-1 (Anakinra), uno diretto contro le molecole di costimolazione (che svolgono un ruolo di attivazione della risposta immunitaria) (Abatacept), uno diretto contro i linfociti di tipo B (che svolgono un ruolo di amplificazione della risposta immunitaria) (Rituximab), uno diretto contro il recettore per l'IL-6 (Tocilizumab).

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEI DIVERSI AGENTI BIOLOGICI?

L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (vale a dire costruito con parti di molecole umane e parti di molecole di topo) anti-TNF-alfa, che viene somministrato per infusione endovenosa, in genere ogni 2 mesi al dosaggio di 3 mg/Kg di peso.

Si richiede che venga sempre associato al metotressato. L'Etanercept è un recettore solubile per il TNF-alfa, che viene somministrato per iniezione sottocutanea al dosaggio di 25 mg 2 volte alla settimana oppure di 50 mg una volta alla settimana.



L'Adalimumab è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato anti-TNF-alfa, che viene somministrato per iniezione sottocutanea al dosaggio di 40 mg ogni 2 settimane.

L'Anakinra è un antagonista umano del recettore per l'IL-1, che viene somministrato per iniezione sottocutanea al dosaggio di 100 mg tutti i giorni. Sembra essere particolarmente efficace nel cosiddetto morbo di Still dell'adulto.

L'Abatacept è un recettore solubile che disattiva le cosiddette molecole di costimolazione, particolari recettori cellulari che favoriscono le interazioni tra cellule deputate all'attivazione della risposta immunitaria. Viene somministrato per infusione endovenosa al dosaggio di 500-1000 mg una volta al mese. Attualmente è indicato solo per i pazienti che non abbiano risposto al trattamento con un agente anti-TNF-alfa.

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro una popolazione di cellule responsabili dell'amplificazione della risposta immunitaria (linfociti B). Viene somministrato per infusione endovenosa al dosaggio di 1000 mg ogni 2-6 mesi. Anch'esso attualmente è indicato solo per i pazienti che non abbiano risposto al trattamento con un agente anti-TNF-alfa.

Il Tocilizumab è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato che inibisce il recettore per l'IL-6, che viene somministrato per infusione endovenosa. Di recentissima introduzione in commercio, se ne devono ancora precisare dosaggio ottimale e indicazioni.

QUANDO E COME VANNO USATE LE TERAPIE DI FONDO (DMARDS)?

Vi è oggi unanime consenso sulla raccomandazione che tutti i pazienti con Artrite Reumatoide sono candidati alla terapia con i farmaci di fondo o DMARDs. Questi devono essere iniziati non oltre i 3 mesi dall'accertamento diagnostico in ogni paziente che, malgrado un adeguato trattamento con FANS, presenti persistenza del dolore, significative rigidità mattutina o affaticabilità, sinovite attiva, elevazione persistente della VES o del livello di Proteina C Reattiva, o danno articolare radiologico. La scelta del o dei DMARD(s) nel singolo paziente non può non tenere conto sia di fattori legati al

farmaco (efficacia relativa, convenienza di somministrazione, richieste del programma di monitoraggio, costi del farmaco e del suo monitoraggio, tempo di comparsa dell'effetto, frequenza e gravità dei possibili effetti collaterali), sia di fattori legati al paziente (adesione al programma terapeutico o compliance, eventuali patologie associate o comorbidità, severità e prognosi della forma), nonché dell'esperienza e della capacità di maneggiare il farmaco da parte dello stesso medico prescrittore.

Si raccomanda di iniziare il trattamento farmacologico il più precocemente possibile con un DMARD efficace. Si è rilevato che conta di più la precocità dell'intervento che il tipo di farmaco adoperato. La disponibilità di molti DMARDs efficaci ha aumentato l'importanza nel considerare per ogni farmaco il profilo di tollerabilità e il bilancio tra efficacia e tossicità.

Negli studi controllati non sono stati dimostrati vantaggi di una terapia di combinazione (associazione di due o più DMARDs) come intervento farmacologico iniziale fin dall'esordio. Nei casi in cui si sia avuta una insoddisfacente risposta alla monoterapia (trattamento con un unico DMARD), la strategia di scelta, sulla base dell'evidenza clinica disponibile, sarebbe la terapia *step-up*, vale a dire l'aggiunta di un nuovo DMARD al precedente, anziché la sostituzione di un secondo DMARD al primo risultato insoddisfacente.

QUANDO È UTILE LA TERAPIA LOCALE?

Pur essendo l'Artrite Reumatoide una malattia sistemica con sintomi "generalisti" (febbre, deperimento, anemia, etc.), dal punto di vista "funzionale" può essere considerata come la somma di tante malattie "locali", rappresentate dalle singole localizzazioni nelle quali la malattia durante il suo decorso si è andata via via evolvendo.

Non è raro che nell'economia dell'organismo alcuni aspetti "locali" della malattia possano condizionare in maniera significativa lo stato di salute del paziente.

In questi casi, accanto a provvedimenti di carattere generale, prevalentemente di natura farmacologica, può essere di grande aiuto al paziente intervenire con provvedimenti "locali". Durante il decorso della malattia si pone quindi sempre il quesito se esistano problemi "locali" suscettibili di interventi mirati.

QUANDO RICORRERE ALLE INFILTRAZIONI INTRALESIONALI?

Nei pazienti con una o poche articolazioni particolarmente impegnate, nonostante una adeguata terapia generale, possono trovare indicazione le infiltrazioni locali di preparati cortisonici in ritardo. Tale terapia può essere estesa alle tenosinoviti, alle cisti sinoviali e alle sindromi canalicolari. Alle infiltrazioni solitamente segue un netto miglioramento della sintomatologia locale, anche se spesso tale miglioramento è temporaneo. Le infiltrazioni intralesionali non sono scevre da effetti collaterali sia locali che sistemici, per cui la dose per singola infiltrazione deve essere opportunamente calcolata: ad esempio 40 mg di triamcinolone acetonide nelle grosse articolazioni, 20 mg nelle articolazioni intermedie, 5-10 mg nelle piccole articolazioni. L'eccessivo ricorso alla terapia steroidea intra-articolare in un'unica sede può essere responsabile della cosiddetta "artropatia steroidea", complicanza caratterizzata da una accelerata distruzione cartilaginea e ossea, provocata sia dalla azione proteocatabolica dello steroide che dal maggior utilizzo (e quindi maggior usura) al quale l'articolazione viene sottoposta una volta soppressa la sintomatologia dolorosa. In ogni caso, se il numero delle infiltrazioni è limitato (non più di 3 o 4 per sede all'anno) e il paziente viene avvertito di non eccedere con il carico articolare, questa complicanza è rara, così come sono eccezionali le complicanze settiche, se naturalmente si seguono delle scrupolose norme di asepsi.



QUANDO RICORRERE ALLA SINOVIALISI CHIMICA?

A livello delle grosse articolazioni può essere indicata la sinovialisi chimica o con radioisotopi, che provoca la necrosi della membrana sinoviale alla quale segue la neoformazione di una sinoviale più fibrosa e meno aggressiva: la sinovialisi chimica si effettua

con acido osmico (50-200 mg in soluzioni all'1-2%) mentre tra i radioisotopi il più utilizzato è l'ittrio 90. I risultati della sinoviolisi sono generalmente buoni in oltre il 50% dei casi trattati, anche se temporanei, e l'efficacia del trattamento è tanto maggiore quanto minore è il danno osteocartilagineo. Ovviamente il trattamento con radioisotopi è da evitarsi nei pazienti in età feconda.

QUAL È IL RUOLO DELLA TERAPIA FISICA?

Per ogni singolo paziente è necessario approntare un programma fisiochinesiterapico, studiato in base alla gravità, estensione e localizzazione della malattia, allo scopo di mantenere e migliorare il trofismo muscolare, prevenire e correggere le limitazioni nei movimenti articolari.

Ogni paziente deve dedicare almeno 30-120 minuti tutti i giorni, in una o più riprese, al programma fisiochinesiterapico: nelle fasi di acuzie è indicata la ginnastica passiva assistita segmentaria di tipo isometrico, mentre in quelle meno accese è indicata la ginnastica attiva e contrastata isotonica. La cyclette e il nuoto in vasca riscaldata sono particolarmente utili, mentre sono assolutamente controindicate la fangoterapia e le sabbature poichè possono essere responsabili di improvvise riacutizzazioni della sintomatologia articolare. Il soggiorno in località climatiche marine o montane può apportare un'influenza benefica al decorso della malattia, se non altro per i risvolti psicologici che ad esso si accompagnano.

COSA È LA TERAPIA OCCUPAZIONALE?

Lo sviluppo delle conoscenze sulla economia articolare ha permesso di elaborare schemi di terapia occupazionale atti a trasferire la funzione articolare e muscolare (conservata e migliorata grazie alla chinesiterapia) in attività specifiche. Infatti, la terapia occupazionale, mediante misure educative e l'uso di particolari apparecchiature, è in grado di aiutare il paziente a sviluppare le sue capacità di adattamento e di migliorare le performances articolari, in modo da renderlo indipendente nelle attività di vita quotidiane, con una migliore fruizione degli ambienti domestici e possibilmente di favorire il reinserimento negli ambienti di lavoro.



QUANDO RICORRERE ALLA TERAPIA ORTESICA E CHIRURGICA?

L'utilizzo di adeguati strumenti ortesici (docce, tutori, plantari, ginocchiere, collari, bastoni, ecc.) può costituire la soluzione di alcuni dei numerosi problemi che presentano i pazienti reumatoidi in rapporto all'interessamento e alle deformazioni articolari.

Tuttavia molti di questi problemi possono trovare una adeguata soluzione chirurgica, la quale può essere preventiva (sinovialectomia e osteotomia), riparativa (tenoraffia e neurolisi), sostitutiva (artroprotesi) e di ripiego (artrodesi).

La chirurgia preventiva è costituita prevalentemente dagli interventi di sinovialectomia (a cielo aperto o per via endoscopica), indicata in presenza di sinovite spiccatamente iperplastica, per prevenire la distruzione della cartilagine e delle strutture tendinee ad opera del panno.

L'osteotomia è indicata in presenza di deformazioni o malformazioni scheletriche che possono aggravare l'evoluzione della malattia.

Gli interventi di tenoraffia sono indicati in presenza di rotture tendinee recenti, mentre la neurolisi può rendersi necessaria nelle sindromi da intrappolamento canalicolari.

Nei casi in cui vi è un completo sovvertimento articolare con perdita della funzione e dolore non controllabile, possono trovare indicazione gli interventi di artroprotesi (con ripresa della funzionalità articolare) o, quando questa soluzione non è possibile, di artrodesi (con perdita permanente della articularità ma scomparsa della sintomatologia dolorosa).

