

## **L'ARTRITE REUMATOIDE**

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce le articolazioni, ha un andamento spesso progressivo e può evolvere verso l'anchilosi con comparsa di deformità invalidanti, tuttavia , non è raro l'interessamento di altri organi ed apparati, come l'occhio, la cute ed i polmoni. L'esordio ed il decorso sono molto variabili, con forme acute e rapidamente progressive o con forme torpide a lenta evoluzione. Numerose sono, peraltro, le varianti cliniche.

## **EPIDEMIOLOGIA**

L' Artrite Reumatoide è la malattia infiammatoria articolare più frequentemente diagnosticata. Il tasso di prevalenza varia da 0.3 a 1.5%. In Italia la percentuale è dello 0.7% con una stima di 410.000 individui malati. L'incidenza è pari a circa 6 nuovi casi ogni 10.000 persone/anno (1). Può colpire chiunque, ad ogni età, anche se si manifesta più frequentemente in donne di età compresa fra i 25 ed i 50 anni. Si è assistito, negli ultimi anni, a un progressivo incremento del tasso di incidenza con l'avanzare dell'età e quindi a un innalzamento dell'età media di esordio da 50 a 57 anni (2). La malattia è da 3 a 5 volte più comune nel sesso femminile rispetto a quello maschile mentre, nella popolazione anziana, l'incidenza tende a raggiungere la parità nei due sessi.

## **ETIOPATOGENESI**

L'eziopatogenesi dell'AR non è ancora completamente conosciuta. L'ipotesi che attualmente gode di maggiori consensi prevede che la

malattia si sviluppi quando un individuo **geneticamente** predisposto a sviluppare la malattia entri in contatto con un **antigene scatenante** (non ancora conosciuto). Tale incontro determinerebbe un'attivazione del **sistema immunitario** che, attraverso una serie complessa di eventi, coinvolgente sia l'immunità umorale che quella cellulare, porterebbe allo sviluppo di un processo infiammatorio acuto e successivamente al suo automantenimento e cronicizzazione. Perchè la malattia si sviluppi è necessario, pertanto, che le tre componenti, **predisposizione genetica, stimolo antigenico e sistema immunitario** interagiscano tra loro. L'anomala attivazione delle cellule T-Helper nella membrana sinoviale ha un ruolo centrale. Queste cellule riconoscono le molecole estranee (antigeni) in associazione a molecole proprie (HLA) presentate dalle cellule deputate a questa funzione. Questo riconoscimento associativo e discriminativo tra "proprio" ed "estraneo" induce l'attivazione dei linfociti T-Helper che sono in grado di proliferare e di produrre fattori solubili (interleuchine o citochine) che regolano la funzione di numerose altre cellule (linfociti B che producono anticorpi, monociti, linfociti citotossici, linfociti soppressori, ecc.). Si innesca cioè, in tutta la sua potenza, la risposta immunitaria all'antigene. I protagonisti, quindi sono: i linfociti T-Helper con i loro specifici recettori per l'antigene, gli antigeni esogeni, le molecole HLA e il microambiente citochinico. Schematizzando si può dire che un particolare antigene è riconosciuto da un particolare recettore del T linfocita, nel contesto di un particolare HLA. Ognuna di queste particolari strutture è una caratteristica esclusiva di ogni individuo ed è geneticamente determinata. Ogni persona è in grado di reagire diversamente al medesimo antigene estraneo, come, ad esempio, ad un virus. L'esistenza di una predisposizione genetica a contrarre l'AR è stata inizialmente ipotizzata sulla base di alcune

osservazioni epidemiologiche in gemelli affetti da AR. Successivamente con la scoperta del Sistema Maggiore di Istocompatibilità nell'uomo ( HLA ), che sovrintende le risposte immunitarie, è stato possibile dimostrare l'associazione tra AR e l'antigene HLA-DR4 nel 60-70% dei pazienti con AR. Nei soggetti portatori di Artrite Reumatoide sono state individuate numerose particolarità genetiche del sistema HLA, del repertorio recettoriale dei T linfociti, dei meccanismi di regolazione della produzione di citochine. Queste particolarità genetiche (e forse altre non ancora identificate) rappresentano il "terreno genetico" predisponente ad ammalarsi di AR.

Caratteristiche genetiche ed autoimmuni principali dell'AR:

- a.** HLA-DR4 incidenza incrementata nei soggetti di razza bianca e HLA-DR1, DR10, DRw6 incrementati nelle popolazioni non caucasiche. Nei pazienti italiani, correlazione con HLA-DRB1\*0101 e \*0102. Gli alleli DRB1 che predispongono all'AR codificano inoltre per lo "epitopo reumatoide" che ha la sequenza aminoacidica Q/K/R/A/A.
- b.** Proliferazione di cellule B con produzione di Fattore Reumatoide ( $\pm$  altri auto-anticorpi).
- c.** Sbilanciamento dell'equilibrio citochinico. Incremento della sintesi di IL1 e TNFa.
- d.** Ruolo degli ormoni sessuali femminili:
  - le donne in periodo pre-menopausale hanno livelli significativamente decrementati di DHEAS (dehydroepiandrosterone sulfate) che è un debole androgeno;
  - Molti casi di uomini con AR dimostrano un ridotto livello

serico di testosterone;

- L'AR presenta remissione, o miglioramento, in circa il 75% delle donne durante la gravidanza.

L'alterata risposta immunitaria conduce a infiammazione sinoviale con conseguente proliferazione cellulare (panno sinoviale). Il panno sinoviale, ricco di enzimi proteolitici intacca la cartilagine articolare, distruggendola. Conseguentemente si giunge alla distruzione dell'osso sub-condrale, con attivazione osteoclastica mediata da IL-6 e IL-1. Nel processo infiammatorio articolare vengono coinvolte le strutture periarticolari: tendini, ligamenti, capsula articolare. Conseguono dislocazioni articolari ed altre deformità, con anchilosi secondaria ai processi di rimodellamento osseo.

## **SEGNI E SINTOMI**

L'esordio della malattia è estremamente variabile. La malattia esordisce generalmente in maniera lenta e graduale con sintomi aspecifici come malessere generale, astenia, anoressia, febbre ed artromialgia a cui si associano ben presto sintomi particolari ben definiti quali la rigidità mattutina di lunga durata, il dolore e la tumefazione delle articolazioni. Nei casi ad esordio acuto l'impegno articolare è fin dall'inizio caratterizzato da segni di flogosi.

Le articolazioni più colpite sono quelle munite di membrana sinoviale (diartrodiali).

Le caratteristiche della poliartrite sono la distribuzione simmetrica, l'andamento centripeto (sono coinvolte per prima le articolazioni più distali e poi via via quelle più prossimali degli arti) e il carattere aggiuntivo, ossia la tendenza della malattia a colpire sempre nuove

articolazioni senza risoluzione della flogosi in quelle precedentemente colpite. Le articolazioni più frequentemente colpite sono le piccole articolazioni delle mani (interfalangee prossimali e metacarpofalangee) ed i polsi, seguite dalle metatarsofalangee ed interfalangee prossimali dei piedi, da ginocchia, gomiti, caviglie, spalle, anche, colonna cervicale e temporo-mandibolari. Il sintomo principale è il **dolore**, aggravato dal carico e dal movimento. Caratteristica poi è la **rigidità articolare**, in particolare al mattino (morning stiffness), di lunga durata (fino a 3-5 ore). A malattia conclamata è sempre presente la **tumefazione articolare**, che è causata dal versamento articolare, dall'ipertrofia-iperplasia della membrana sinoviale e dall'edema dei tessuti molli periarticolari. La **limitazione funzionale** è un altro segno rilevabile fin dalle fasi iniziali della malattia ed è dovuta alla sinovite, al versamento articolare ed alla contrattura muscolare antalgica. Con il progredire delle lesioni la limitazione funzionale si accentua in seguito all'instaurarsi di **deformità articolari** con aspetti caratteristici (mani con deviazione a colpo di vento, a collo di cigno, en boutonniere, piede piatto o equino con dita a martello...) ed **anchilosi**.

## **MANIFESTAZIONI PARARTICOLARI ED EXTRAARTICOLARI**

Oltre alle strutture articolari, la malattia può colpire quelle paraarticolari, ossia tendini, guaine tendinee e borse sierose. Le tenosinoviti sono particolarmente frequenti e spesso sono il primo sintomo della malattia; si manifestano con dolore e dolorabilità nel compiere determinati movimenti. Le manifestazioni extraarticolari dell'AR sono legate alla localizzazione del processo reumatoide in sedi diverse dalle articolazioni ed includono le sierositi, i noduli

reumatoidi e la vasculite reumatoide. Queste alterazioni possono localizzarsi in svariate sedi e quindi dare origine a molteplici quadri clinici. Le strutture più frequentemente colpite sono: la **Cute**, con noduli sottocutanei, generalmente nelle zone sottoposte a pressione quali le superfici estensorie dei gomiti ed avambracci, non tendenti ad ulcerarsi, la consistenza varia da duro-elastica (simil-cistico) a duro-calcifico (osseo), a seconda del momento evolutivo. Istologicamente sono caratterizzati da un'area centrale di necrosi fibrinoide contornata da cellule linfoidi ed istiociti epitelioidi (simili a quelli granulomatosi). Rappresentano l'esito di una microvasculite del tessuto sottocutaneo; l'**Apparato Respiratorio** con fibrosi interstiziale diffusa, anche severa, pleurite o, più raramente, noduli reumatoidi polmonari; l'**Occhio** con sclerite e/o episclerite, "occhio secco" nell'ambito di una S.di Sjogren; l'**Apparato cardiovascolare** con pericardite, endocardite o vizi valvolari; il **Rene** con glomerulonefrite, amiloidosi.

## **EARLY ARTHRITIS**

Negli ultimi anni si sono affermate nuove convinzioni sull'andamento della malattia e si è formulato il concetto di EARLY ARTHRITIS. Infatti, ormai numerosi elementi fanno pensare che fin dalle prime fasi si determinino modifiche importanti che condizionano il successivo andamento della malattia. Una review del 1995 metteva in evidenza come in circa il 75% dei pazienti con AR di recente insorgenza si sviluppassero erosioni articolari molte delle quali entro i primi 2 anni di malattia (3). Il danno articolare è molto precoce, spesso precede le

manifestazioni cliniche e questo si può dimostrare con tecniche adeguate. Con la RMN della mano e del polso le erosioni ossee sono identificate molto precocemente rispetto alla radiologia tradizionale con una sensibilità maggiore di 7 volte. Il 45% delle AR a 6 mesi presentano almeno un aspetto erosivo se esaminate con questa tecnica e circa il 74% a un anno (4-5). Il tessuto sinoviale di articolazioni asintomatiche di pazienti con AR documenta alterazioni istologiche suggestive per una sinovite subclinica (6).

Il tempo quindi di esposizione delle articolazioni al processo patologico gioca un ruolo decisivo fin dai primi mesi. In considerazione di questi aspetti occorre sottolineare l'importanza di una diagnosi precoce e di un trattamento adeguato in base a fattori prognostici.

## **CRITERI CLASSIFICATIVI**

In accordo con la classificazione della ARA 1987 (7), per la diagnosi di AR devono essere presenti almeno 4 dei 7 criteri sotto elencati. L'artrite deve essere presente per almeno 6 settimane.

- a.** Rigidità mattutina prolungata (oltre 1 ora);
- b.** Artrite di >3 sedi articolari;
- c.** Artrite delle articolazioni tipiche delle mani;
- d.** Tumefazione simmetrica delle medesime sedi (destra e sinistra);
- e.** Noduli reumatoidi;
- f.** Fattore Reumatoide (FR) serico;
- g.** Alterazioni radiologiche (erosioni o decalcificazione ossea iuxta- articolare).

## DIAGNOSI

Per porre diagnosi di Artrite Reumatoide ci serviamo di esami di laboratorio e strumentali oltre ad un accurato esame obiettivo.

### Esami di laboratorio

1. Incremento degli indici di fase acuta
  - a. VES
  - b. Ferritina
  - c. Aptoglobina
  - d. Ipergammaglobulinemia
  - e. Proteina C Reattiva
  
2. Fattore Reumatide (FR)
  
3. Altre alterazioni sierologiche
  - a. Trombocitemia
  - b. Può essere presente eosinofilia (generalmente <15% dei leucociti)
  - c. Neutrofilia
  - d. Anemia - riduzione della produzione midollare di emazie conseguente a flogosi cronica (sideremia ridotta, ferritina elevata)
  - e. ANA (anticorpi anti-nucleo) sono rilevabili in ~20% dei pazienti con AR
  - f. I livelli di complemento serico sono generalmente normali
  - g. Incremento dei livelli di TNF $\alpha$
  
4. Analisi del Liquido Sinoviale (LS)
  - a. Il LS si presenta torbido e con elevata concentrazione proteica, il glucosio è normale; non rilevabili cristalli (diagnosi differenziale con gotta e condrocalcinosi)
  - b. Leucociti 5K-50K/ $\mu$ l, PMN prevalenti
  - c. Decremento, rispetto al siero, dei livelli di C3 e C4
  
5. Tipizzazione HLA
  - a. Specifici alleli HLA-DRB1 (polimorfismo B1 04\*/04\*) correlano con malattia grave.



## **IL FATTORE REUMATOIDE**

Il Fattore Reumatoide (FR) può essere rilevato nel siero di soggetti senza Artrite Reumatoide.

Si tratta di un anticorpo, generalmente di isotipo IgM (meno frequentemente può essere IgG), diretto contro self IgG (regione Fc). E' rilevabile in ~ il 70% dei casi di AR.

Il FR presenta elevata sensibilità, ma scarsa specificità per la diagnosi di AR. La concentrazione nel siero del FR nell'AR correla con un decorso severo e scarsamente remittente della malattia, con sviluppo di noduli reumatoidi.

Il Fattore Reumatoide si riscontra frequentemente in altre condizioni, diverse dall'AR:

- 1.** Nel corso di infezioni (endocardite batterica subacuta, tubercolosi, infezioni micobatteriche atipiche, lebbra, sifilide, rosolia, EBV, CMV, epatiti B e C,
- 2.** Nel corso di malattie infiammatorie croniche (sarcoidosi, malattie epatiche, malattie interstiziali polmonari
- 3.** Nella Crioglobulinemia
- 4.** In soggetti anziani (basso titolo)
- 5.** In altre malattie autoimmuni sistemiche (Sindrome di Sjogren (95%), Lupus Eritematoso Sistemico (40%), Sclerodermia e Connettivite Mista (50%)

## **Altri marcatori serici di AR**

La produzione di FR IgM non è il solo fenomeno di autoimmunizzazione documentato nell'AR; oltre a FR appartenenti ad altre classi di immunoglobuline (IgA, IgE), è relativamente

frequente la presenza in circolo di anticorpi rivolti contro specificità antigeniche nucleari (FAN), con il pattern di immunofluorescenza di regola diffuso (anti-ssDNA), talora punteggiato (ENA in particolare antiRNP). Un FAN particolare e di frequenza assai elevata (90-95%) è rappresentato dagli anticorpi anti-RANA (rheumatoid arthritis nuclear antigen), il cui antigene è presente solo in alcune linee di linfociti B(8). Nienhuis, e Mandema, per primi hanno scoperto degli autoanticorpi specifici in pazienti con AR; questi autoanticorpi sono diretti verso un fattore perinucleare (APF) e verso una cheratina (AKA) e possono essere individuati con una frequenza variabile dal 49 al 91% nei sieri dei pazienti con AR (9). Questi due autoanticorpi sono considerati come possibili markers diagnostici ed entrambi individuano determinanti antigenici della proteina filaggrina. Gli APF sono generalmente IgGs dirette contro granuli sferici cheratoialini, del diametro di 0,5-4 µm, trovati nel citoplasma di cellule di mucosa buccale umana; ostacolo al loro utilizzo come marker diagnostico è la necessità di trovare cellule di mucosa buccale da donatori idonei (10). La sensibilità, riportata in letteratura, varia dal 20% al 91%, la frequenza di positività in pazienti con AR sieronegativa è variabile dal 4% al 52%; in un piccolo gruppo di pazienti in fase iniziale con negatività del FR, la prevalenza dell'APF era del 17-35% e la specificità variava dal 73% al 99% (11). Gli APF si trovano anche in altre malattie reumatiche, come il LES (15%), la sindrome di Sjogren (20%), artrite psoriasica (13%). Gli APF vengono prodotti nelle fasi iniziali della malattia e quindi possono essere utili per una diagnosi precoce di AR, trovandosi in circa il 20% dei pazienti prima delle manifestazioni cliniche (12). Gli anticorpi anticheratina, sono autoanticorpi di classe IgG, rivolti contro la proteina filamentosa localizzata sulla membrana superficiale dell'epidermide

cheratinizzata; sono dosati con test di immunofluorescenza indiretta, usando sezioni di esofago distale di ratto, si trovano nel 36-57% dei pazienti con AR e sono altamente specifici (95-100%), risultando positivi nella fase preclinica della malattia nel 20%. Entrambi gli anticorpi (APF, AKAs) individuano determinanti antigenici della proteina filaggrina. La filaggrina, è una proteina filamentosa del citoscheletro, identificata come il principale bersaglio degli APF e AKAs (12) i metodi di dosaggio di tale proteina si basano sul western blotting (13) o sull'ELISA (14). Gli epitopi riconosciuti sulle molecole di filaggrina contengono un grosso numero di residui deaminati di arginina, convertiti in citrullina (15). La citrullina è un amminoacido non comune derivante da una modificazione post-traslazionale di un residuo di arginina, è presente in alcune proteine umane, incluse la filaggrina. La profilaggrina, è una proteina che viene scissa proteoliticamente in subunità di filaggrina durante la differenziazione cellulare; in questa fase la proteina viene defosforilata e alcuni residui di arginina sono convertiti in citrullina mediante l'enzima peptidilarginin-deaminasi. La modificazione post-traslazionale non è specifica della filaggrina, così che altre proteine citrullinate possono essere target di tali autoanticorpi come la fibrina, la vimentina (16), entrambe presenti sulla sinovia. Gli anticorpi anti-Sa, appartengono alla numerosa famiglia degli anticorpi citrullinati, e l'autoantigene specifico al quale si rivolgono, è la vimentina citrullinata; tali autoanticorpi sono stati identificati più di dieci anni fa, mostrano un'elevata specificità (92-100%), valore predittivo positivo variabile dal 95 al 99% e una sensibilità del 37% (17). Sono immunoglobuline di classe IgG, correlano con una più elevata severità di malattia, specialmente quando presenti ad elevato titolo, e con una forma di artrite erosiva più aggressiva, in maniera molto

più specifica che l'anti-CCP . Gli antigeni Sa sono presenti nel panno sinoviale reumatoide (18) e recentemente si è dimostrato, che la vimentina è citrullinata anche sui macrofagi umani marcati, e che inoltre peptidi citrullinati derivati dalla vimentina, sono in grado di legarsi agli epitopi esposti HLA DR4, più efficacemente che i peptidi non citrullinati. Questi studi ci portano a considerare tale autoantigene, come un importante candidato nella patogenesi dell'AR, saranno necessarie nuove conoscenze per chiarirne il preciso ruolo (19). Recentemente è stato messo a punto un test ELISA per la identificazione di questi anticorpi, utilizzando un peptide sintetico contenente citrullina. Il test immunoenzimatico, ha consentito la dimostrazione che gli anticorpi anti fattore perinucleare e anticheratina riconoscono come determinanti antigenici il substrato sintetico utilizzato nel test CCP di prima generazione (CCP-1) o eventualmente il peptide cfc (cyc), ultimamente perfezionato nel test di seconda generazione (CCP-2) (20). Questo anticorpo è molto specifico per l'AR (96-98%), risulta positivo in circa il 75% dei pazienti con AR di lunga durata e nel 50-60% di quelli con AR in fase iniziale (21). Si è potuto anche osservare, in pazienti con positività per anti-CCP, una significativa correlazione statistica con il danno articolare evidenziato dalle radiografie standard, quando comparato con pazienti anti-CCP negativi (22). In uno studio recente, si è dimostrato come la presenza di noduli sottocutanei, la positività per HLA-DRB1\*04 e \*01, la proteina C reattiva, e la positività per gli AKA, risultassero le migliori variabili predittive di un grave danno articolare (23).

## VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' DI MALATTIA

Qualora si giunga alla diagnosi di Artrite Reumatoide, è necessario, sia per scegliere la terapia, sia per valutarne la efficacia, **definire la attività di malattia**. Per questo motivo l'American College of Rheumatology (ACR) e la European League against Rheumatism (EULAR) hanno raccomandato la valutazione di 7 parametri di misura per la standardizzazione della valutazione della risposta alla terapia negli studi clinici (ACR/EULAR Core data Set) (24-25). Questo comprende:

- A.** la conta del numero di articolazioni dolenti (schema 1),
- B.** la conta del numero di articolazioni tumefatte (SCHEMA 1),
- C.** la misurazione della VES o della PCR,
- D.** l' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ)(26-27-28): esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente allo svolgimento di comuni attività quotidiane, raccolte in 8 items esploranti la funzionalità dell'intero apparato osteo-articolare.
- E.** Medical Outcomes Study (MOS) 36- Items Short-Form Healthy Survey (SF-36) (29-30) Comprende la misurazione di 8 parametri di benessere (prestazioni fisiche, limitazioni legate a problemi fisici, dolori, percezione di buon stato di salute, vitalità, prestazioni sociali, limitazioni dovute a problemi emotivi, salute mentale), ciascuno con una scala che va da 0 (massimo deterioramento) a 100 (condizione ottimale),

**F.** il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore),

**G.** il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico),

**H.** il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia riferito agli ultimi sette giorni, espresso mediante scala analogica (VAS paziente).

Una risposta statisticamente significativa al trattamento terapeutico si ritiene documentata dalla riduzione di almeno il 20% del numero di articolazioni dolenti e del numero di articolazioni tumefatte, e del 20% di almeno tre dei 5 rimanenti parametri: questa risposta (ACR 20) è stata quindi proposta come indice di valutazione minimo della risposta (31), in quanto valore minimo di differenziazione dal trattamento con placebo. In seguito è stato proposto di stratificare la risposta anche al 50% e 70% (32). Viene sempre comunque raccomandato lo studio radiologico comparativo delle articolazioni, per definire la evolutività. Un altro indice di valutazione dell'attività dell'AR, largamente impiegato, è il Disease Activity Score (DAS)(33-34) che applica una formula matematica basata sui seguenti parametri:

**Disease Activity Score 44 (DAS44)**

$$\mathbf{DAS44 = 0.54 \cdot \sqrt{(RAI)} + 0.065 \cdot \sqrt{(sw)} + 0.33 \cdot \ln(ESR) + 0.0072 \cdot GH}$$

dove:

RAI = Indice di Ritchie

SW= Numero di articolazioni tumefatte (44)

$\ln(\text{ESR})$  = Logaritmo naturale della VES (mm/ora)

GH = Stato di salute complessivo (scala visuo-analogica).

### **Disease Activity Score 28 (DAS28)**

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{t28} + 0.28 \cdot \sqrt{sw28} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.014 \cdot \text{GH}$$

dove:

t28 = numero di articolazioni dolente su 28

sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28

$\ln(\text{ESR})$  = Logaritmo naturale della VES (mm/ora)

GH = Stato di salute complessivo (scala visuo-analogica)

Il DAS è applicabile a:

- valutazione della attività di malattia in un determinato momento -
- valutazione della modificazione nel tempo della attività di malattia.

**DAS44: elevata attività di malattia >3.7, bassa attività di malattia <2.4, remissione <1.6), DAS28: elevata attività di malattia >5,1, bassa attività di malattia <3,2, remissione <2,6).**

La risposta alla terapia viene definita in base alla attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica. E' stata inoltre validata una versione facilitata del DAS, ristretta a 28 articolazioni (schema 2) per la valutazione sia del dolore, sia della tumefazione, denominata DAS 28 (35-36). I parametri contenuti nel ACR/EULAR Core data Set e nel DAS sono capaci di rilevare modificazioni nel breve periodo, ed esplorano prevalentemente l'attività di malattia. I parametri di danno articolare e di esito di malattia sono altrettanto importanti per la valutazione a lungo termine (anni – decenni) e comprendono il danno articolare valutato radiologicamente, la presenza di deformità articolari, la disabilità al lavoro, il ripristino

chirurgico dell'articolari, la comparsa di manifestazioni extra-articolari e la mortalità prematura.

**Schema 1**

N° articolazioni dolenti			N° articolazioni tumefatte	
dx	sin		dx	sin
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	temporomandibolari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	colonna cervicale		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	scapolo-omeroale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sterno-clavolare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gomito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	polso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		metacarpo-falangee		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		interfalangee prossimali		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	anca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ginocchio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	libio-tarsica	}	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	talo-calcaneale		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mediotarsica		
		metatarso-falangee		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOTALE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Schema 2

N° articolazioni dolenti			N° articolazioni tumefatte	
dx	sin		dx	sin
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	scapolo-omeroale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gomito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	polso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		metacarpo-falangee		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		interfalangee prossimali		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ginocchio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	TOTALE	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### (\*) GRADO DI TUMEFUZIONE/DOLORE

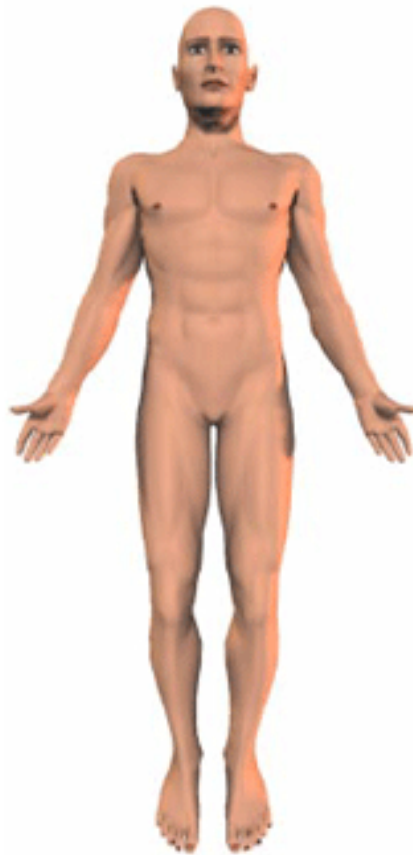
- 0= assente
- 1= lieve
- 2= moderato
- 3= severo

Indice di Ritchie (37): La risposta del paziente, stimolata esercitando una digito-pressione sulle rime di articolazioni "signal" o mobilizzando passivamente i distretti la cui pressione manuale non è applicabile, viene quantificata mediante una scala ordinale: 0= non dolente; 1= dolente; 2= dolente e reattivo alla palpazione; 3= dolente, reattivo e ritratto alla palpazione. Il punteggio complessivo (compreso fra 0 e 78) è ricavato dalla somma dei punteggi relativi.

## Indice articolare di Ritchie

Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness patients with rheumatoid arthritis. Q J Med. 1968; 37: 393-406

- |                          |                             |                             |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Temporomandibolari       | <input type="checkbox"/>    |                             |
| Colonna cervicale        | <input type="checkbox"/>    |                             |
| Spalla                   | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Sternoclaveare           | <input type="checkbox"/>    |                             |
| Acromioclaveare          | <input type="checkbox"/>    |                             |
| Gomito                   | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Polso                    | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Metacarpofalangee        | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Interfalangee prossimali | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Anca                     | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Ginocchio                | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Tibiotarsica             | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Talocalcaneale           | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Mediotarsica             | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |
| Metatarsofalangee        | <input type="checkbox"/> Dx | <input type="checkbox"/> Sx |



(\*) INDICE DI RITCHIE (0-78)

0= non dolente

1= dolente

2= dolente e reattivo alla palpazione

3= dolente, reattivo e ritratto alla palpazione

Totale

### SCALA ANALOGICA VISIVA (VAS) DEL DOLORE

Vorremmo che Lei indicasse con una crocetta su questa scala da 0 a 100 quanto è forte il Suo dolore

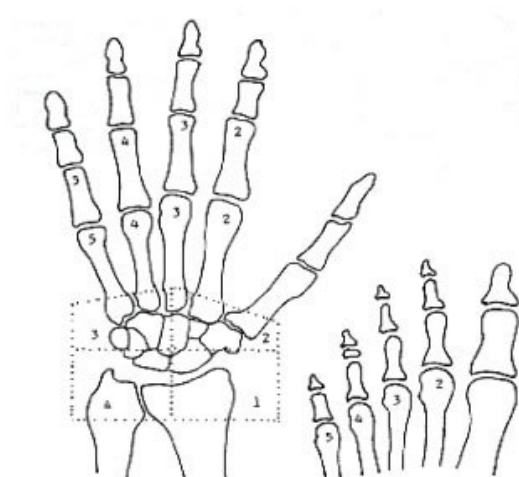


## VALUTAZIONE DEL DANNO ARTICOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Le tecniche di imaging svolgono un ruolo importante nella gestione clinica del paziente affetto da Artrite Reumatoide (AR). Negli ultimi anni sta emergendo il ruolo della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) come metodica in grado di fornire informazioni utili specie nelle fasi iniziali della malattia. La RMN, in particolare, è in grado di valutare a livello delle articolazioni interessate, lo stato della membrana sinoviale, la eventuale imbibizione edematosa e l'entità della vascolarizzazione; inoltre, trova applicazione nella precisa definizione di talune complicanze, quali la sub-lussazione atlo-occipitale o l'osteonecrosi (38-39). Importanza sempre crescente sta assumendo la valutazione ecografica articolare, che permette il riconoscimento di edema infiammatorio capsulo-sinoviale, sinovite con valutazione della vascolarizzazione, alterazioni della cartilagine articolare ed erosioni ossee, con possibilità di studio dinamico della articolazione, oltre che una approfondita valutazione di tendini e guaine tendinee (40-41). L'esame radiografico diretto è l'indagine di prima istanza, in parallelo alla valutazione clinica e laboratoristica, per valutare il danno articolare nell'artrite reumatoide. Esso è particolarmente utile per il follow-up della malattia, per definirne la severità in un determinato momento e determinare l'efficacia della terapia farmacologica. La necessità sia di confrontare concretamente nel tempo l'evoluzione delle erosioni ossee di un determinato paziente, sia di poter confrontare casistiche diverse, trattate con diverse terapie, ha portato alla elaborazione di metodi condivisi e validati di valutazione del danno articolare. Le due metodiche valutative attualmente più diffuse sono i metodi di Larsen e Sharp. **Metodo di Larsen**, sviluppato (42) e poi a più riprese

modificato, può essere applicato a più articolazioni, ma viene di solito utilizzato per le articolazioni delle mani, dei polsi e dei piedi tenendo degli radiogrammi standard per confronto. Per ciascuna articolazione viene applicato un punteggio che va da 0 a 5 in relazione alla severità del danno. Vengono prese in considerazione 32 aree articolari, comprendenti 15 aree in entrambe le mani, 8 aree in entrambi i polsi ed 8 aree in entrambi i piedi (figura 1).

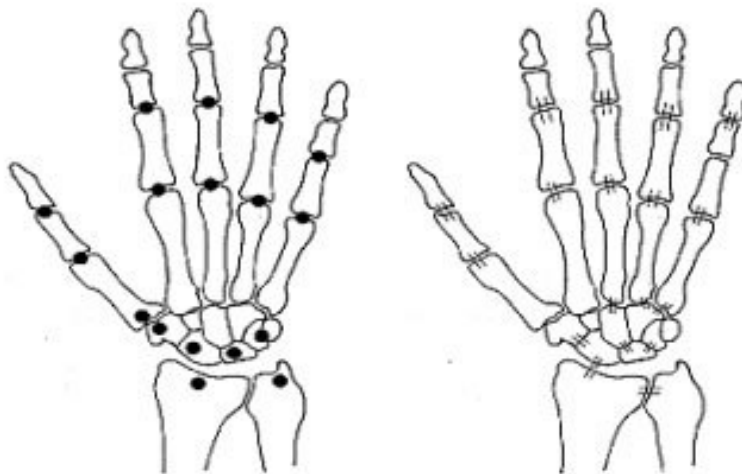
**Figura 1 – Larsen score**



<b>Score</b>	<b>Numero e localizzazione delle erosioni</b>	<b>Dimensione delle erosioni</b>	<b>Riduzione dello spazio articolare</b>	<b>Profilo osseo</b>
<b>0</b>			<b>no</b>	<b>intatto</b>
<b>1</b>		<b>&lt; 1 mm</b>	<b>lieve</b>	
<b>2</b>	<b>Una o più</b>	<b>&gt; 1 mm</b>	<b>( meno della metà)</b>	
<b>3</b>		<b>Erosioni marcate</b>	<b>( più della metà )</b>	
<b>4</b>		<b>Erosioni severe</b>	<b>totale</b>	<b>parzialmente conservato</b>
<b>5</b>	<b>Mutilazione</b>			<b>distrutto</b>

**Metodo di Sharp:** misura separata delle erosioni e del restringimento dello spazio articolare. Nel 1971 Sharp e coll., proposero un metodo di valutazione separata delle erosioni e del restringimento dello spazio articolare. La prima descrizione includeva 27 aree di valutazione (tutte le articolazioni delle mani e le ossa del carpo). Nel 1985 (43), lo stesso autore ha definito le articolazioni che devono essere prese in considerazione in relazione alla frequenza con cui vengono coinvolte nell'artrite reumatoide (17 aree per la valutazione delle erosioni e 18 aree per la valutazione dello spazio articolare (figura 2).

**Figura 2- Metodo di Sharp**



Le erosioni vengono registrate in relazione alla superficie coinvolta. Il punteggio massimo è 5. Quando il processo erosivo comporta la perdita estesa dell'osso per più della metà dell'intera articolazione in un'articolazione MCF, IFP o carpale, viene assegnato il valore massimo 5. Il restringimento dello spazio articolare viene registrato

con un punteggio di 1 se focale, 2 se < del 50% dell'articolazione originaria, 3 se > del 50% dell'articolazione originaria; l'anchilosi comporta un punteggio di 4, mentre le sublussazioni non vengono registrate (v. tabella)

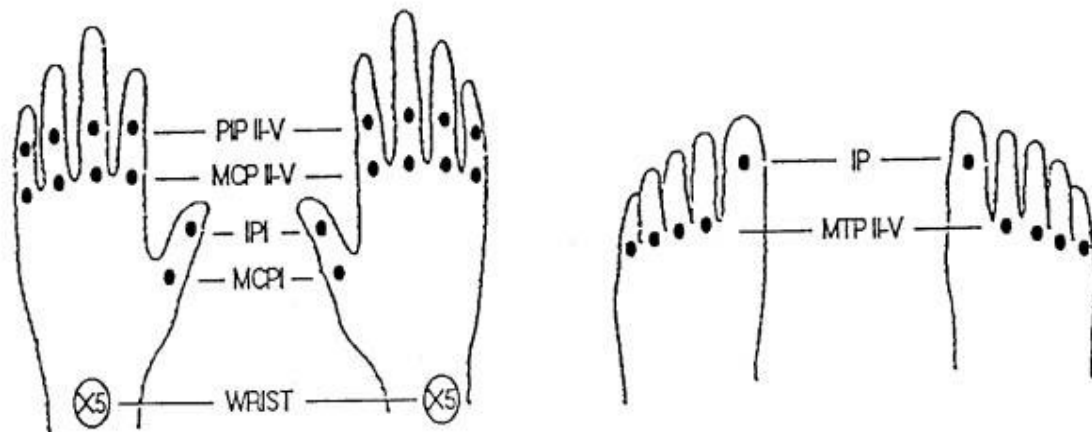
### Valutazione del danno articolare secondo Sharp

Score	Erosione	Score	Riduzione della rima
0	Nessuna	0	Normale
1	1 piccola erosione (< 1mm)	1	Focale
2	1 o più piccole erosioni (< 1 mm)	2	Diffusa, malallineamento < 50%
3	1 o più erosioni di grado medio (1-3 mm)	3	Diffusa e > 50%
4	1 o più larghe erosioni (> 3mm)	4	Anchilosi
5	Distruzione erosiva articolare		

### METODO DI VALUTAZIONE RADIOLOGICA DELLA PROGRESSIONE DELLE LESIONI OSTEO-ARTICOLARI NELL'AR SECONDO LARSEN-DALE, MODIFICATO (44)

ARTICOLAZIONI ESAMINATE (32)

- 10 metacarpofalangee (MCP)
- 8 interfalangee prossimali (PIP)
- 4 interfalangee del primo dito, mani e piedi (IP)
- 8 metatarsofalangee (MTP)
- 2 polsi (WRIST)



## SCORE DI DANNO (SD)

Ad ogni articolazione viene assegnato il seguente punteggio da 0 a 5, quando confrontata ad una Rx standard.

**grado 0** : condizione normale

- assenza di alterazioni da A.R.

**grado 1**: lievi alterazioni

- tumefazione dei tessuti molli periarticolari
- osteoporosi periarticolare e lieve assottigliamento dello spazio articolare (se possibile, confrontare con l'articolazione controlaterale normale o con una Rx precedente della stessa articolazione)

**grado 2**: alterazioni definite

- presenza di piccole erosioni nelle articolazioni delle dita (l'assottigliamento dello spazio articolare può essere presente).

**grado 3**: alterazioni marcate

- erosioni e assottigliamento dello spazio articolare

**grado 4**: alterazioni gravi

- conservazione parziale della superficie articolare originaria



**grado 5:** mutilazioni

- scomparsa delle superfici articolari originarie
- presenza di deformità maggiori

Il polso considerato come unica grossa articolazione, viene "pesato" moltiplicando lo score assegnato x 5. Lo score di danno (SD) è dato dalla somma dei singoli punteggi di tutte le articolazioni considerate e può essere compreso fra 0 e 200.

**SCORE DI EROSIONE (SE)**

Viene valutato il numero delle articolazioni considerate che presentino erosioni juxta-articolari. Si definisce erosione una soluzione di continuo della corteccia articolare con un diametro minimo di 1 mm. Lo score erosivo (SE) è dato dalla somma del numero di articolazioni con erosioni e può essere compreso fra 0 e 32.

## LE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Le spondiloartriti sieronegative (SpA) sono un gruppo di malattie reumatiche infiammatorie ad andamento cronico, che vengono classificate tra le malattie infiammatorie su base immunitaria (Immune-Mediated Inflammatory Disease). Questo termine identifica un gruppo di patologie che hanno in comune l'attivazione delle risposte infiammatorie e una disregolazione del sistema immunitario(45).

La negatività del Fattore Reumatoide (sieronegative) è un elemento caratteristico di queste patologie in associazione alla forte correlazione con gli antigeni del sistema HLA. Si manifestano in soggetti geneticamente predisposti e dimostrano una forte associazione all'antigene HLA-B27; tuttavia la forza della correlazione varia notevolmente a seconda della forma di spondiloartrite e dell'appartenenza a diversi gruppi razziali ed etnici(46).

L' HLA-B27 mostra una forte associazione con la Spondilite Anchilosante, è stato ipotizzato uno schema che riconosce all'antigene HLA-B27 un ruolo centrale di collegamento tra i vari fattori esogeni (ambientali) e genetici e l'espressione fenotipica delle spondiloartriti (47). Sono stati scoperti almeno 25 sottotipi di HLA-B27, dal B-2701 al B-2725 (48), e sembra che alcuni di essi siano associati alle differenti manifestazioni della Spondilite Anchilosante.

Il sottotipo B-2705 è quello più frequentemente associato alla Spondilite anchilosante, esso presenta una regione ipervariabile costituita da una sequenza di 6 aminoacidi idrofili (QTDRED) posta sulla superficie più esterna della struttura e pertanto accessibile al sistema immunitario. Tale sequenza è risultata comune a una

nitrogenasi della *Klebsiella pneumoniae* per cui è stato ipotizzato un potenziale ruolo della *Klebsiella* nello sviluppo della Spondilite Anchilosante, supponendo che la risposta immunitaria diretta verso la *Klebsiella* possa reagire contro sequenze dell'HLA-B27 omologhe a quella della *Klebsiella*. Tale ipotesi è supportata anche dal riscontro di elevate concentrazioni *Klebsiella* nelle feci di pazienti con SA in fase di attività.

Le infezioni batteriche sono state a lungo considerate la causa scatenante di queste patologie, ma il meccanismo molecolare e cellulare del processo infiammatorio non è ancora chiaro. Le infezioni da *Chlamydia* e da numerosi enterobatteri possono scatenare un'artrite reattiva, ma non è stato ancora stabilito un fattore infettivo scatenante la SA.

Prove consistenti depongono per un ruolo diretto dell'HLA-B27 nel potenziare la predisposizione genetica, queste patologie condividono tra loro aspetti clinici importanti quali: la psoriasi, la colite ulcerosa, la malattia di Crohn e l'uveite anteriore acuta che rappresentano tipiche manifestazioni extra-articolari (49).

Attualmente nell'adulto, le SpA vengono suddivise in cinque sottotipi principali: la spondilite anchilosante (SA), l'artrite-spondilite associata alla psoriasi (APs), l'artrite reattiva (ARe), l'artrite associata alle malattie infiammatorie intestinali (IBD) e la spondiloartrite indifferenziata (uSpA). La SA e l'APs sono i sottotipi più frequenti e quelle con decorso più severo, la severità di tali patologie è strettamente correlata al grado di attività delle stesse e alla velocità con cui si instaurano danni articolari con conseguente perdita della mobilità e funzionalità.

## **SPONDILITE ANCHILOSANTE**

La Spondilite Anchilosante è una condizione morbosa caratterizzata da rigidità articolare secondaria all'anchilosi delle superfici articolari ed alla flogosi del rachide. La sua prevalenza è stimata intorno allo 0.1-0.2% e colpisce con maggiore frequenza soggetti maschi di età compresa tra i 20 e 40 anni con un rapporto maschio/femmina di 9:1. La patogenesi della SA non è ancora del tutto chiarita, anche se sembrerebbero avere un ruolo chiave i meccanismi della risposta immunomediata coinvolgenti l'antigene leucocitario umano(HLA)B-27, gli infiltrati cellulari infiammatori, le citochine ad attività pro-infiammatoria Tumor Necrosis Factor e Interleuchina 10 e i fattori genetici e ambientali(50) Le ipotesi patogenetiche sono in continua evoluzione, in particolare la teoria immunologia che chiama in causa una cross-reazione tra proteine 'self'e peptidi batterici è la più accreditata. Secondo questa teoria batteri residenti in fase di latenza, nei macrofagi e nelle cellule dendritiche andrebbero incontro ad una fase di riattivazione; processo facilitato e promosso dall'HLA-B27 cui seguirebbe una diminuita presentazione dell'antigene(peptide batterico) da parte del sistema HLA-B27 a cellule immunocompetenti(macofagi ,cellule dendritiche).

La migrazione di queste cellule nei tessuti bersaglio della SA come ad esempio nelle aree sottostanti l'entesi determinerebbe un ambiente extracellulare ricco in citochine pro-infiammatorie che sono responsabili del danno.

Il rischio di sviluppare questa malattia è molto elevato in soggetti HLA-B27 positivi e con familiarità positiva per il fattore HLA-B27(51).

L'associazione della SA con HLA-B27 suggerisce il coinvolgimento diretto della molecola B27 nel meccanismo patogenetico.

## **Sintomatologia**

Nelle fasi iniziali della SA la sintomatologia è molto sfumata in quanto il paziente lamenta spesso sintomi molto generici e aspecifici caratterizzati da dolenzia al bacino, ai talloni e/o alle spalle che tende a comparire soprattutto a riposo e scomparire senza assunzione di farmaci nell'arco di 1-2 giorni, con l'avanzare della malattia i sintomi diventano più frequenti e localizzati e spesso si associa una rigidità mattutina abbastanza significativa. La perdita della motilità del rachide con una diminuzione della flessione ed estensione del rachide lombare e dell'espansione toracica è la principale caratteristica fisica. Il sito di inizio della malattia è rappresentato nella maggior parte dei casi dalle articolazioni sacroiliache, queste anatomicamente sono delle sincondrosi dove si sviluppa un processo infiammatorio cronico che determina una sacroileite.

Il dolore a livello delle articolazioni sacroiliache è elicitato dalla pressione diretta o dal movimento ma la sua presenza non è un indicatore attendibile di sacroileite.

Il sintomo principe della SA in fase attiva è una lombalgia infiammatoria che persiste da più di tre mesi ad esordio insidioso associata a rigidità mattutina, che tende a migliorare con l'esercizio fisico.

Spesso alla lombalgia si associa una sciatalgia che tende però ad irradiarsi fino al cavo popliteo (sciatica mozza) ed avere andamento alternante tra i due arti inferiori (basculante), un altro sito del rachide frequentemente colpito da questa patologia è il tratto cervicale anche in questa zona si instaurano processi di anchilosi e di flogosi delle superfici articolari con episodi dolorosi ripetuti e progressiva

limitazione funzionale a cui si associa perdita della mobilità cervicale.

I segni clinici di malattia possono variare dalla semplice rigidità alla totale perdita di motilità del rachide secondaria all'ossificazione dei ponti intervertebrali coinvolgenti i legamenti, le entesi e le articolazioni interapofisarie.

Questa malattia oltre allo scheletro può interessare anche altri organi quali: il cuore, l'occhio e il rene; infatti è molto frequente trovare in questi pazienti un'anamnesi positiva per insufficienza aortica, uveiti ricorrenti e nefropatia da IgA (52)

Attualmente per la classificazione della SA vengono utilizzati i criteri di New York modificati (Tabella 3)(53)).

**tabella 3**

<b>THE NEW YORK MODIFIED</b>
1. DOLORE LOMBARE DA PIU' DI TRE MESI MIGLIORATO DALL'ESERCIZIO E CHE NON SCOMPARE CON IL RIPOSO
2. LIMITAZIONE DELLA MOTILITA' DEL RACHIDE LOMBARE SUL PIANO SAGITTALE E FRONTALE
3. RIDUZIONE DELL'ESPANSIONE TORACICA RELATIVA A NORMALI VALORI PER ETA' E SESSO
4. SACROILEITE BILATERALE GRADO 2- 4 O UNILATERALE GRADO 3 – 4
La SA è diagnosticata se è presente il criterio 4 almeno uno degli altri criteri è soddisfatto.

### **Aspetti radiologici**

Le lesioni della SA sono dovute a fenomeni entesitici a carico delle superfici articolari, le entesi sono le giunzioni fra legamento ed osso e rappresentano la sede di un'infiammazione non granulomatosa che porta alla frammentazione locale delle fibre con formazione da

parte dell'osso reattivo di una nuova entesi con il capo eroso del legamento; questo processo determina un'ossificazione dei legamenti e dei tendini che portano ad una progressiva rigidità articolare.

Le articolazioni del rachide e le sacroiliache sono quelle che prima di tutte vengono colpite nella spondilite anchilosante.

I reperti radiologici più significativi della malattia sono: l'anchilosi delle articolazioni sacroiliache dovuta ad una progressiva scomparsa della rima articolare da erosioni e sclerosi della stessa ed eburnizzazione diffusa, lo 'squaring' (squadramento) dei corpi vertebrali causato dall'ossificazione del legamento longitudinale anteriore. Molto suggestivo è l'aspetto a 'canna di bambù' dovuto alla formazione tra una vertebra e l'altra dei 'sindesmofiti' che derivano dall'entesite delle fibre esterne dell'anulus fibroso del disco intervertebrale. Oltre alle articolazioni sopraccitate anche le grosse articolazioni assiali, coxofemorali e scapolomerali possono essere coinvolte ma con una percentuale più bassa ed un minore impegno funzionale.

### **Diagnostica di laboratorio**

Generalmente nella SA vi è un incremento della VES e della Pcr soprattutto nelle fasi iniziali della malattia a cui si può associare un'anemia normocromica-normocitica, spesso tale reperto è corredato da un modesto aumento delle  $\alpha_2$  e delle  $\gamma$ -globuline.

Gli indici di misurazione respiratoria e la funzionalità ventilatoria sono normali in pazienti con una diminuzione della motilità della parete toracica, ma la capacità vitale è diminuita mentre la capacità funzionale residua è aumentata.

## **Strumenti di valutazione della Spondilite Anchilosante**

Nel 1995 è stato creato un gruppo di lavoro internazionale per migliorare gli esistenti metodi di valutazione della SA, questo gruppo chiamato the Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group ha stabilito una serie di parametri da esaminare nella valutazione globale della SA(54

### **Funzionalità**

Il BASFI e l'indice di Dougados (DFI) sono stati scelti per valutare la funzionalità nella Spondilite anchilosante, il BASFI consiste di 8 domande riguardante l'abilità dei pazienti a svolgere le attività di vita quotidiana e le risposte sono fornite su una scala analogico visiva 0/10. Il BASFI è uno strumento semplice da utilizzare, attendibile e sensibile al cambiamento della funzionalità articolare(55) Il DFI è costituito da 20 domande che valutano l'abilità a svolgere le attività giornaliere, entrambi i test sono autosomministrati e sembrano essere validi; tuttavia il BASFI è lo strumento più utilizzato per valutare la funzionalità.

### **Dolore**

La valutazione del dolore viene effettuata attraverso due scale analogico visive (VAS): una per il dolore notturno del rachide manifestatosi nell'ultima settimana, l'altra invece per il dolore notturno senza restrizione temporale.

L'indice di attività di malattia (BASDAI) è stato utilizzato in numerosi studi clinici e contiene tre scale analogico visive riguardanti il dolore e il disagio avvertito dal paziente nell'ultima settimana.

Valuta tre localizzazione di dolore: collo, schiena ed anche; il livello di dolore e tumefazione delle altre articolazioni escluso collo, schiena, anche e la durata della rigidità mattutina(56) Il BASDAI score ha un



range da 0/10 ed è un test attendibile, sensibile al cambiamento e riflette l'intero quadro di malattia; è inoltre prontamente compreso dal paziente e necessità di solo pochi minuti per la compilazione.

### **Mobilità del rachide**

Lo strumento per valutare la mobilità del rachide è rappresentato dal BASMI (indice metrologico di malattia), esso consiste in cinque strumenti di misurazione che riflettono lo stato dello scheletro assiale.

Questi cinque strumenti sono rappresentati: dalla rotazione del rachide cervicale, dalla distanza trago-muro, dalla flessione lombare (Schober test modificato), dalla distanza intramalleolare(57) e dal grado di espansione toracica.

## **TERAPIA MEDICA**

### **GLUCOCORTICOIDI**

I cortisonici costituiscono farmaci di grande efficacia, solidamente posizionati nel trattamento dei reumatismi infiammatori dove tuttavia possono trovare impiego solo su indicazione ben precisata. L'azione ad essi richiesta nel trattamento delle malattie reumatiche e' rappresentata da una marcata inibizione del processo flogistico e da una immuno-soppressione, perche' essi interferiscono stanzialmente con meccanismi cellulari e umorali delle reazioni flogistiche. Essi dovrebbero essere somministrati per via orale, per breve tempo e a basso dosaggio. Nelle cure prolungate non dovrebbe essere superata la dose-limite capace di indurre il Cushing di 7,5 mg di prednisone, o dose equivalente di altri preparati. Sotto trattamento cortisonico protratto per settimane e mesi la fisiologica secrezione cortisolica viene estremamente limitata per l'inibizione della ghiandola surrenale. L'interruzione brusca del trattamento cortisonico dopo somministrazione prolungata, o la troppo rapida diminuzione della dose giornaliera, si trova dunque a dover fare i conti con una sindrome da deprivazione cortisonica che si spiega con l'assuefazione dell'organismo al medicamento e con la presenza aggiuntiva di insufficienza cortico-surrenale ( Kaiser 1982).

L'impiego di ACTH permette di incrementare la secrezione fisiologica di cortisone mediante la stimolazione della ghiandola surrenale, ma non trova utilizzo abituale per la difficolta' di regolare la secrezione corticosurrenale: in piu' esso rende necessaria

la pratica regolare di iniezioni; una remora aggiuntiva e' costituita dall'aumento della secrezione mineralcorticoide indotta dall'ACTH.

## **FANS**

I farmaci antiflogistici non steroidei (abbreviazione FANS) sono farmaci molto diversi tra loro dal punto di vista della struttura chimica. Essi possono fermare le reazioni infiammatorie, mediante meccanismi diversi, anche a livello articolare oltrechè sistemico. Essi influenzano tra l'altro la sintesi e la concentrazione delle prostaglandine, queste molecole infatti sono i principali "motori" dell'infiammazione e del dolore. L'inibizione della sintesi prostaglandinica, avviene per l'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi. L'effetto antiinfiammatorio dei FANS e' inoltre dovuto ad una loro azione sui meccanismi cellulari della flogosi, come ad esempio l'inibizione della migrazione cellulare, e ad una inibizione della liberazione degli enzimi lisosomiali. Uno degli effetti collaterali piu' usuali e' l'intolleranza gastrica agli antiflogistici non steroidei che si verifica in parte a causa dell'azione locale dei farmaci - e per questo ne e' necessaria l'assunzione a stomaco pieno con dei liquidi - in parte con il meccanismo della rimozione degli effetti protettivi delle prostaglandine sulla mucosa gastrica. I FANS possono provocare, anche se raramente, la comparsa o il peggioramento di una sintomatologia asmaticiforme legata a meccanismo di bronco-costrizione. Talvolta fanno la loro comparsa manifestazioni allergiche cutanee che possono obbligare alla sospensione del trattamento. Rara ma grave e' la sindrome di Lyell (epidermolisi tossica acuta," sindrome della pelle scottata"). Possibili alterazioni a livello ematico

(leucopenia, trombopenia, agranulocitosi) e danni epato-tossici o renali sono relativamente rari, tuttavia e' richiesta l'esecuzione ad intervalli regolari di esami di controllo. L'attenzione deve essere portata altresì in modo preciso sulle possibili interferenze dei FANS con altri farmaci.

## **FARMACI DI FONDO**

Per farmaci di fondo per la cura delle malattie reumatiche si intende una classe molto eterogenea di molecole che avrebbe almeno in teoria in comune la caratteristica di modificare in meglio l'andamento nel tempo della malattia. Questo significa che un buon farmaco di fondo non deve solo ridurre i sintomi e l'infiammazione, ma deve anche modificare il grado di aggressività della malattia stessa riducendo per esempio il numero di nuove erosioni ossee che la malattia produce. Sino a poco tempo fa, i SAARD (farmaci antireumatici a lenta azione). venivano iniziati solo in caso di fallimento di provvedimenti più semplici (uso di analgesici e antiinfiammatori non steroidei, fisiochinesiterapia). Impiegati in questo modo, i SAARD sono in grado di sopprimere i markers di attività della malattia e di migliorare la funzionalità articolare, e alcuni hanno dimostrato di poter rallentare la progressione delle erosioni articolari (45). Il grado di infiammazione può essere misurato dai markers della risposta della fase acuta come la proteina C reattiva (CRP), la viscosità plasmatica e la VES; il danno, a sua volta, può essere valutato tramite numerosi indicatori specifici, quali le erosioni ossee all'esame radiografico(46), il deficit funzionale (47) e l'osteoporosi in sedi non colpite dalla malattia (48). Entro i primi due anni dall'inizio

della malattia generalmente si verificano un deficit funzionale e un danno articolare irreversibile (50-51) che contribuiscono in misura sostanziale alla invalidità sul lungo termine. Pertanto, oggi si tende ad iniziare un trattamento che sopprima l'attività della malattia molto più precocemente di quanto si facesse in passato. Quali farmaci bloccano la malattia? Vi sono dimostrazioni sempre più numerose del fatto che l'attivazione dei linfociti T (da parte dei macrofagi e di un antigene o di antigeni sconosciuti) e il conseguente rilascio di svariate citokine, come il fattore alfa di necrosi tumorale (TNF-alfa), l'interleukina-1 (IL-1), l'interleukina-6 e il fattore di crescita piastrinici, giocano un ruolo chiave nell'attivare e nel mantenere il processo infiammatorio cronico sistemico e sinoviale caratteristico dell'artrite reumatoide (52). Il TNF-alfa e l'IL-1 sembrano assumere una particolare importanza nello sviluppo della sinovite e nel danno cartilagineo e osseo(52). I farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS), bloccando la ciclo-ossigenasi inibiscono la sintesi delle prostaglandine nei tessuti interessati dal processo infiammatorio, ma a dosi convenzionali non influenzano il rilascio di citokine. Perciò non esercitano alcun effetto o hanno solo un modesto effetto sulla risposta della fase acuta: essi non rallentano lo sviluppo delle erosioni periarticolari né la progressione della malattia e verosimilmente non migliorano il grado di invalidità a lungo termine. I SAARD sono in grado di modificare l'attività della malattia, ma non di abolirla. Vi è pertanto la necessità di identificare quelle strategie di trattamento che consentono di ottenere un buon controllo della malattia per il tempo più lungo possibile. I SAARD agiscono lentamente ed è pressochè impossibile prevedere quali pazienti risponderanno ad un determinato SAARD. Il trattamento con due o più SAARD in associazione potrebbe ridurre il tempo complessivo necessario per la

soppressione della malattia e teoricamente potrebbe assicurare un beneficio maggiore in virtù di effetti additivi o sinergici. L'impiego di SAARD dotati di azioni complementari potrebbe consentire l'impiego di dosi più basse, con minor rischio di effetti tossici. La possibilità di prevedere quali siano gli effetti complementari o sinergici dei SAARD presuppone che si conosca il meccanismo d'azione di ogni singolo principio attivo, ma a tutt'oggi tale conoscenza è ancora incompleta. Nonostante alcune segnalazioni e casi clinici promettenti, gli studi randomizzati in doppio-cieco condotti sulla terapia in associazione non hanno fornito dimostrazioni convincenti dei possibili benefici ottenibili. Quattro anni fa, una metanalisi ha considerato cinque studi sul trattamento combinato verso la monoterapia, con i farmaci somministrati a dosi piene, condotti su un totale di 749 pazienti con artrite reumatoide della durata media di 4 anni(54). Tale metanalisi non ha evidenziato alcun vantaggio clinico importante con nessuna delle associazioni testate; i pazienti che hanno sospeso il trattamento in associazione per la comparsa di effetti indesiderati sono stati del 9% più numerosi rispetto a quelli trattati con un solo farmaco. Alcuni studi più recenti hanno prodotto risultati più positivi, proponendo diversi approcci alla terapia combinata. Approccio scalare "in diminuzione". In questo caso, la terapia con SAARD viene impostata sottoforma di associazione sin dall'inizio del trattamento per tentare di ottenere una tempestiva soppressione della malattia a rapida progressione. Il trattamento viene successivamente ridotto con l'obiettivo di mantenere la malattia in remissione. Approccio scalare "in aumento". In questo caso il trattamento viene iniziato con un solo SAARD; un secondo SAARD viene aggiunto se il primo fallisce o cessa di essere efficace. Una strategia leggermente diversa consiste nel sovrapporre i due

trattamenti prima di passare alla monoterapia con il secondo SAARD. Con questo schema di trattamento si riesce a conservare ogni residuo beneficio del primo farmaco in attesa che il secondo SAARD inizi a produrre i propri effetti.

Le combinazioni più frequentemente utilizzate sono:

MTX+SSZ

MTX+idrossiclorochina

MTX+SSZ+idrossiclorochina

MTX+ciclosporina

MTX+ciclosporina+SSZ

Ciclosporina+idrossiclorochina

MTX+leflunomide

## **D-PENICILLAMINA**

La d-penicillamina é stata somministrata con successo in qualita' di terapia di fondo o di lunga durata nell'artrite reumatoide per circa vent'anni. Anche se attualmente il suo utilizzo è molto diminuito a fronte di nuovi farmaci più efficaci può ancora oggi trovare indicazione in alcune forme della patologia, specie quando a questa si associa una sindrome da sovrapposizione sclerodermica. Vantaggi terapeutici duraturi nel trattamento dell'artrite reumatoide con d-penicillamina possono essere valutati intorno al 50% dei casi trattati ; i possibili effetti collaterali possono considerarsi alquanto superiori a quelli della crisoterapia. Il meccanismo d'azione attribuito alla d-penicillamina e' in primo luogo un intervento inibitore sui meccanismi immunologici cellulari e umorali. Una depolimerizzazione di immunoglobuline puo' essere osservata tanto in vivo quanto in vitro. Tuttavia l'effetto della d-penicillamina sull'artrite probabilmente non puo' essere identificato con le azioni sui metalli pesanti in particolare il

rame, o con interferenze sul metabolismo della vitamina B6, e sulla biosintesi del collagene. La d-penicillamina si trova in commercio sottoforma semisintetica o sintetica, sotto il nome di Metalcaptase o Trolovol [Pemine]. Entrambi i preparati sono praticamente esenti da l-penicillamina tossica. Il dosaggio prevede un graduale aumento a partire da 150 mg al giorno e un aumento della dose di altri 150 mg ad intervalli di due settimane fino ad un massimo di 600-900 mg al giorno se tollerati. Il numero degli effetti collaterali osservabili con questo dosaggio prudente e graduale risulta nel complesso ben inferiore a quello che si era riscontrato con gli schemi di somministrazione che contemplavano dosaggi massimi di 1200-1800 mg al giorno. Il manifestarsi di un miglioramento in terapia con d-penicillamina puo' essere previsto dopo 2-6 mesi. Indicazioni, per la terapia con d-penicillamina sono rappresentate da casi di artrite reumatoide sieronegativa o sieropositiva con chiara attivita', l'artrite psoriasica, le artriti croniche giovanili e nella sclerodermia. Se vengono messi in evidenza fattori antinucleo non specifici e non diretti contro il ds-DNA prima dell'inizio della terapia si e' tenuti alla prudenza e al controllo ripetuto di questo reperto che di per se' non rappresenta tuttavia controindicazione alla terapia di un'artrite reumatoide con d-penicillamina. Effetti collaterali della d-penicillamina sono da attendersi in quasi il 30 % dei casi. Questa percentuale peraltro include anche lievi disturbi gastrici e lesioni cutanee. D'altra parte neuriti, turbe reversibili del gusto fino all'ageusia, l'induzione di una miastenia grave (frequente sintomo precoce la ptosi palpebrale) e l'induzione del resto molto rara di una sindrome LED costringono all'interruzione del trattamento (Genth e coll. 1980). Il possibile sviluppo di una leucopenia, fino all'agranulocitosi, di una trombocitopenia, di una proteinuria a



frequente insorgenza (come possibile indizio della temuta nefrite da immuno-complessi) e danni epatici, debbono venire individuati per tempo mediante i necessari esami di laboratorio che vanno quindi ripetuti regolarmente per correggere eventualmente la terapia.

### **DERIVATI CLOROCHINICI**

I farmaci antimalarici cloroquina ed idrossicloroquina (Plaquenil) appartengono al gruppo dei farmaci che dopo somministrazione protratta sono in grado di esercitare un'azione terapeutica durevole nelle artriti specialmente nella artrite reumatoide ma anche nel lupus eritematoso. Essi vengono perciò classificati nel gruppo dei così detti farmaci di fondo . Entrambi i preparati influenzano i processi immunologici come le attività macrofagiche e attività T-linfocitaria, inibiscono la fagocitosi e agiscono come stabilizzanti la membrana lisosomiale. Essi non hanno invece, al contrario dei FANS , effetto analgesico . Come, indicazione, per la terapia con cloroquina valgono forme attive e scarsamente evolutive dell'artrite reumatoide ed anche le situazioni di multi-morbilità degli anziani , e il lupus eritematoso attivo senza manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale o sintomatologia renale progressiva . La cura consiste nella somministrazione quotidiana di 250 mg di cloroquina (4,4 mg pro kg KG] nei bambini) o di 400 mg di idrossicloroquina (circa 7,7 mg pro kg KG nei bambini). Il manifestarsi di un miglioramento indotto dalla terapia consente di ridurre il dosaggio, in relazione all'attività della malattia, fino al 50 %. Diversi autori hanno segnalato una esacerbazione della psoriasi in corso di terapia di artrite psoriasica. Come effetti collaterali, nella terapia cloroquina compaiono con notevole frequenza (circa il 30 %) nausea e disturbi gastrici. Effetti collaterali sul sistema nervoso centrale si possono manifestare con

turbe del sonno, vertigini, cefalee di tipo emicranico ed eventualmente agitazione. Raramente occorrono miopatie e cardiomiopatie con debolezza muscolare e segni di insufficienza cardiaca. Ulteriori manifestazioni di intolleranza possono essere prurito ed esantemi cutanei come anche alopecia. Depositi di cloroquina nella cornea sono frequenti (oltre il 30% dei casi), tuttavia appaiono reversibili con l'interruzione del trattamento. Essi possono evidenziarsi come depositi puntiformi mediante l'esame con la lampada a fessura. Dopo la recessione e' possibile riprendere la terapia con cloroquina sempre sotto controllo oculistico eventualmente utilizzando un dosaggio inferiore. Sostanzialmente piu' rari, e percio' tanto piu' temibili, sono i depositi retinici irreversibili che sono indipendenti dalla dose e che in assenza di regolari e necessari esami del fondo oculare e con il prosieguo del trattamento possono portare alla cecita'. Per questo motivo e' assolutamente necessario praticare controlli oculistici del fondo dell'occhio inizialmente ogni otto settimane e in seguito ogni tre mesi. Prima di iniziare la cura deve essere ricercata l'eventuale esistenza di maculopatie e di retinite pigmentosa. Le complicazioni ematologiche che possono presentarsi occasionalmente (leucopenia, agranulocitosi), gli effetti epatotossici e il pericolo di accumulo in presenza di insufficienza renale rendono necessarie regolari indagini di laboratorio inizialmente ogni quattro settimane e piu' oltre ogni tre mesi . Come controindicazioni , alla terapia cloroquinica vanno considerate la gravidanza (possibili danni teratogeni), l'insufficienza renale (pericolo di accumulo), danni epatici e la mancanza di cooperazione da parte del paziente.

## **SULFASALAZINA**

La Sulfasalazina è composta da Sulfapiridina, una sulfonamide, e da Acido5-aminosalicilico, legati tra loro da un legame di azoto. L'assorbimento del farmaco si realizza per il 10-30% nell'intestino tenue, il rimanente viene scisso a livello del colon in sulfapiridina che viene assorbita e in 5-ASA che viene eliminato dalle feci. Il meccanismo dell'azione antireumatica non è conosciuto, è stata ipotizzata una attività antiinfiammatoria che si esplicherebbe principalmente attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, dei leucotrieni e dei trombossani; la chemiotassi dei PMN sembra essere inibita così come il rilascio di proteasi da parte di questa cellule e l'attività della superossidodismutasi. L'inibizione di alcune citochine come IL1,2, INF gamma, TNF alfa e IL6, porterebbero all'inibizione dell'attività dei linfociti T e B e NK. La dose complessiva è di 2 grammi al giorno in duplice somministrazione, e deve essere raggiunta gradualmente nell'arco di qualche settimana. L'efficacia terapeutica sembra instaurarsi rapidamente in 1-2 mesi. Gli effetti collaterali più comuni sono astenia, rash maculopapulare ed orticaria, cefalea, febbre, disturbi gastrointestinali e rialzo delle transaminasi; meno frequentemente è possibile riscontrare neutropenia, anemia, trombocitopenia, infertilità maschile e la positivizzazione degli Ab antinucleo.

## **CICLOSPORINA A**

La ciclosporina è un immunosoppressore la cui principale azione è quella di inibire l'attivazione delle cellule T, essa penetra nei linfociti e si lega a una proteina chiamata ciclofollina passando poi all'interno

del nucleo dove determina un blocco secondario della trascrizione dei geni che codificano per l'IL-2 e l'espressione dell'IL-2R. L'effetto principale è quello di bloccare la fase precoce dell'attivazione linfocitaria inibendo la proliferazione dei linfociti e quindi la risposta immunitaria cellulo-mediata.

Viene assorbita nella prima parte dell'intestino tenue in modo variabile con un picco di concentrazione ematica dopo 2-4 ore, l'escrezione è principalmente biliare.

Nelle malattie reumatiche la dose abituale è 3-5 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere, gli effetti collaterali più frequenti sono l'ipertensione arteriosa, il rialzo delle transaminasi, nausea e vomito.

L'insufficienza renale da sovradosaggio di ciclosporina è un effetto collaterale particolarmente temibile.

## **METHOTREXATE**

Rappresenta il farmaco di riferimento dell'artrite reumatoide. Numerose sono le azioni di questo farmaco ma la più importante è l'inibizione della diidrofolato-reduttasi e un effetto sui livelli di adenosina; tale azione si traduce in una riduzione del numero e dell'attività dei leucociti. Vengono consigliati dosi di 7,5-25 mg in monosomministrazione settimanale, associato, se necessario ad acido folico. L'impiego dell'acido folico ridurrebbe la tossicità epatica ed ematologica diminuendone però parzialmente l'efficacia.

Il tempo di comparsa dell'efficacia è circa 1 mese. L'efficacia a lungo termine del MTX è stata misurata in numerosi studi prospettici. Migliora sia la funzione che il dolore. Sarebbe stato dimostrato inoltre

un rallentamento della progressione del danno articolare evidenziabile nello studio Rx articolare. Gli effetti collaterali comprendono: tossicità epatica, tossicità midollare, danno polmonare iatrogeno, mucositi (es.:stomatiti), nausea, dispepsia, iporessia. Prima di iniziare il trattamento bisogna escludere la presenza di patologie epatiche e polmonari. Una volta iniziato il trattamento ogni 20-30 giorni bisogna controllare le transaminasi, l'emocromo e la funzionalità renale. Ogni anno va poi valutata la funzionalità respiratoria.

## **LEFLUNOMIDE**

Questo farmaco inibisce la di-idro-orotato-deidrogenasi e, facendo questo, limita la disponibilità di pirimidine, inibendo la loro sintesi. I linfociti attivati hanno un bisogno particolare della sintesi de novo delle pirimidine e, pertanto, sono altamente sensibili a questa azione farmacologica. E' un pro farmaco che viene convertito nel suo metabolita attivo e ha una emivita prolungata di 330 ore. La Leflunomide si è dimostrata superiore in termini di miglioramento all'HAQ ed è risultata in grado di ridurre il danno articolare evidenziabile alla radiografia. Una dose di carico di 100 mg per 3 giorni è necessaria per raggiungere rapidamente uno stato stazionario data la lunga emivita e l'intervallo di dosaggio raccomandato che è di 24 ore. Gli eventi avversi osservati entro i primi anni di terapia con Leflunomide sono simili a quelli con altri DMARDs. La diarrea è il maggior effetto collaterale, ma sono stati registrati anche nausea, lieve alopecia, e rash cutanei. L'ipertensione

ed il rash cutaneo sono i più comuni eventi avversi evidenziati durante la terapia, se prolungata.

## **FARMACI BIOLOGICI**

Nonostante non sia ancora nota la causa scatenante l'Artrite Reumatoide (AR), nel corso degli anni '90 è stato definitivamente dimostrato che l'infiammazione cronica è determinata ed alimentata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico tra proteine pro-infiammatorie (che alimentano l'infiammazione) e anti-infiammatorie (che inibiscono l'infiammazione). Queste proteine, dette citochine, sono prodotte da alcuni tipi di globuli bianchi (linfociti e macrofagi) e sono necessarie, in condizioni normali, per l'integrità della risposta immunitaria a svariati insulti ambientali (ad esempio le infezioni). L'infiammazione rappresenta infatti un importante meccanismo di difesa dell'organismo, ma è necessario che essa venga limitata nel tempo, una volta superata l'aggressione ambientale, per non danneggiare il medesimo organismo. La natura ha predisposto un sofisticato sistema di cellule, proteine e recettori che funzionano all'equilibrio. Infatti, all'incremento fisiologico delle proteine infiammatorie, corrisponde un incremento di recettori solubili e proteine anti-infiammatorie che, nel volgere di breve tempo, ripristinano l'equilibrio del sistema. L'artrite Reumatoide è determinata dalla rottura di questo equilibrio e nelle sedi articolari permangono cronicamente elevati e prevalenti le proteine pro-infiammatorie. La grande novità terapeutica degli ultimi anni è stata la possibilità di sintetizzare in laboratorio e produrre su vasta scala anticorpi e recettori in grado di mimare la normale funzione delle

proteine naturali anti-infiammatorie e, per questo motivo, sono stati definiti farmaci biologici. I farmaci biologici si sono dimostrati in grado, in tempi molto brevi rispetto ai farmaci tradizionali, di indurre un soddisfacente controllo dell'artrite e dell'evoluzione del danno erosivo articolare in un elevato numero di malati in cui si è osservato fallimento dei medesimi farmaci anti-reumatici. Spesso questi ultimi (prevalentemente il Methotrexate) vengono mantenuti associati ai farmaci biologici per potenziarne l'azione o per prevenire il calo di efficacia nel tempo. La recente introduzione in terapia di questi farmaci giustifica la mancata conoscenza di possibili effetti negativi del loro impiego a lungo termine. Ad oggi sono stati curati con i farmaci biologici migliaia di malati ed è quindi noto il loro profilo di tollerabilità nel breve/medio periodo. Le infezioni, sostenute dalla depressione della risposta del sistema immunitario, cui è anche legata l'efficacia terapeutica, si sono dimostrate essere l'effetto collaterale più frequente. Si tratta nella maggior parte dei casi di infezioni non gravi, trattabili e risolvibili con antibiotici. La più temibile, tra le infezioni osservate, si è dimostrata essere quella tubercolare, in soggetti con tubercolosi latente e precedentemente presente, ma misconosciuta, prima della terapia con biologici. L'accurata ricerca, mediante radiografia del torace ed esecuzione della intradermo-reazione di Mantoux, della infezione latente prima dell'inizio della cura e l'eventuale profilassi con farmaci anti-tubercolari dove presente l'infezione nascosta, ha permesso di minimizzare il rischio di riaccensioni tubercolari. Un altro possibile effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni di intolleranza durante le infusioni dei farmaci biologici. Arrossamento, prurito e gonfiore nella sede della infusione sottocute e crisi vasomotorie (anche anafilattiche) durante le somministrazioni endovena sono state osservate e rappresentano

motivo di sospensione della terapia in un limitato numero di casi. Nei soggetti che assumono farmaci biologici è stata osservata la comparsa nel siero di auto-anticorpi (ANA e Anti-DNA) in bassa concentrazione che non hanno determinato però l'emergenza di sintomi riferibili a malattia autoimmune sistemica. Infine, nonostante il periodo di esposizione a questi farmaci non sia molto lungo, non si è rilevato una maggiore incidenza di tumori nei soggetti trattati, rispetto ai soggetti con AR non curati con farmaci biologici. Considerata tuttavia l'importanza di questo aspetto, un attento monitoraggio anti-tumorale si impone nella pratica terapeutica con questi farmaci. Un problema a parte è rappresentato dai costi elevati di queste terapie che ha imposto la creazione di un apposito Registro Osservazionale del Ministero della Salute in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (Studio ANTARES). Questo studio è finalizzato alla valutazione dei costi, della sicurezza di impiego e, in definitiva, alla individuazione del malato "candidato ideale" a queste terapie. Per questo motivo sono stati individuati Centri di Riferimento in ogni Regione per la gestione di questi malati e la trasmissione dei dati al Ministero. E' intuibile che questi potenti farmaci dovrebbero essere impiegati, oltre che nei malati con AR evoluta, attiva e resistente alle terapie convenzionali, nelle prime fasi della malattia al fine di evitare l'evoluzione verso l'invalidità e determinare quindi un risparmio futuro di risorse economiche. Questa ipotesi è ancora da dimostrare e sono in atto studi su significativi gruppi di malati. I farmaci biologici trovano indicazione di impiego anche in altre malattie reumatiche infiammatorie croniche. In particolare si sono dimostrati capaci di ridurre l'attività e l'evoluzione della Spondilite Anchilosante e dell'Artrite Psoriasica.



## **INFLIXIMAB**

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico costituito dalla fusione della regione variabile legante l'antigene di derivazione murina TNF umano-specifico, denominata A2, con la regione costante della immunoglobulina IgG1 umana. Il peso molecolare è pari a 149 Kilodalton. L'anticorpo monoclonale murino A2 è stato selezionato per l'elevata affinità e specificità che presenta per il TNFa. Dopo ricostituzione, ogni ml contiene 10 mg di infliximab. Infliximab è indicato per la somministrazione per via endovenosa in pazienti adulti (= 18 anni) in tutte le indicazioni approvate e in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da malattia di Crohn.

### Indicazione:

- Artrite reumatoide: 1) pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexate, sia stata inadeguata. 2) pazienti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexate o altri DMARDs.

Dosaggio: Una infusione endovenosa di 3 mg/kg, della durata di 2 ore, seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane.

- Malattia di Crohn negli adulti: 1) il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con

corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie; 2) il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

- Malattia di Crohn nei bambini: trattamento della malattia di Crohn in fase attiva grave, nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie.

- Colite ulcerosa Il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

- Spondilite anchilosante: il trattamento della spondilite anchilosante in pazienti che presentano gravi sintomi assiali, elevate concentrazioni seriche dei marker dell'attività infiammatoria e che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Dosaggio: Una infusione endovenosa di 5 mg/kg della durata di 2 ore seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane.

- Artrite psoriasica: il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici. Infliximab deve essere somministrato in associazione con metotrexato o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.

Dosaggio: Una infusione endovenosa di 5 mg/kg della durata di 2 ore seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

- Psoriasi: il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il metotrexato o PUVA.

## **EVENTI AVVERSI**

In pazienti trattati con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse la sepsi e la polmonite, infezioni fungine invasive ed altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. In pazienti trattati con infliximab, sono stati segnalati casi di tubercolosi attiva, compresi tubercolosi miliare e casi di tubercolosi con localizzazione extrapolmonare. Le infezioni opportunistiche riportate in pazienti in trattamento con infliximab includevano, ma non si limitavano a pneumocistosi, istoplasmosi, infezione da citomegalovirus, infezioni da micobatteri atipici, listeriosi e aspergillosi.

Prima di iniziare il trattamento con infliximab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva ('latente'). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici quali ad esempio test cutanei della tubercolina e radiografia del torace. Qualora sia diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con infliximab non deve essere iniziata. Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva ('latente'), prima di iniziare la terapia con infliximab deve essere iniziata una terapia anti tubercolare per una tubercolosi latente in accordo alle linee guida locali.

La riattivazione dell'epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso l'infliximab e che erano portatori cronici di questo virus. In alcuni casi si sono verificati degli esiti fatali.

Eventi epatobiliari :sono stati osservati casi molto rari di ittero e di epatite non infettiva, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune. Si sono verificati casi isolati di insufficienza epatica sfociati in un trapianto epatico o morte. Nei pazienti con segni e sintomi di disfunzione epatica deve essere valutato il livello del danno epatico. Se si sviluppa ittero e/o un aumento di ALT = 5 volte il limite superiore della norma, è necessario interrompere il trattamento con infliximab e si deve intraprendere un approfondito esame delle condizioni di anomalia.

Reazioni autoimmuni: la relativa deficienza del TNFa provocata dalla terapia anti-TNF, può portare all'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con infliximab e risulti positivo per gli

anticorpi anti-DNA a doppia elica, non deve essere somministrato l'ulteriore trattamento con infliximab.

Effetti a livello neurologico: Infliximab e gli altri agenti inibitori del TNF $\alpha$  sono stati associati in rari casi a neurite ottica, convulsioni e comparsa o esacerbazione di sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti inclusa la sclerosi multipla. In pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale preesistenti o di recente manifestazione, i benefici ed i rischi del trattamento devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con infliximab.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative: nelle fasi controllate degli studi clinici con farmaci inibitori del TNF è stato osservato un numero maggiore di casi di neoplasie maligne incluso linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un inibitore del TNF rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici effettuati con infliximab, in tutte le indicazioni approvate, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con infliximab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale, ma la frequenza di linfoma era rara. Inoltre vi è un rischio di base maggiore di sviluppare un linfoma nei pazienti con artrite reumatoide affetti da una patologia infiammatoria molto attiva e di vecchia data che complica la valutazione del rischio. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il rischio di sviluppare linfomi o neoplasie maligne nei pazienti trattati con un inibitore del TNF .

Insufficienza cardiaca: infliximab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con infliximab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi od un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione di infliximab. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso di trattamento con infliximab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione appropriate misure.

#### Effetti Indesiderati

##### - Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezione virale (es. influenza, infezione da herpes)

Ascesso, cellulite, moniliasi, sepsi, infezione battericae, tubercolosi, infezione fungina, orzaiolo

##### - Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia, leucopenia, linfadenopatia, linfocitosi, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia

##### - Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazione simili alla malattia da siero

Sindrome simil-lupus, reazione allergica delle vie respiratorie, reazione anafilattica

##### - Disturbi psichiatrici

Non comune: Depressione, confusione, ansia, amnesia, apatia, nervosismo, sonnolenza, insonnia

##### - Patologie del sistema nervoso

Raro: Cefalea, vertigine/capogiro, Accentuazione di patologie demielinizzanti suggestive di sclerosi multipla, Meningite

##### - Patologie dell'occhio

Non comune: Congiuntivite, endoftalmite, cheratocongiuntivite, edema perioculare

##### - Patologie cardiache

Raro: Sincope, bradicardia, palpitazioni, cianosi, aritmia, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, Tachicardia

Patologie vascolari

Raro: Rossore, Ecchimosi/ematoma, vampate di calore, ipertensione, ipotensione, petecchia, tromboflebite, vasospasmo, ischemia periferica, Insufficienza circolatoria

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: Infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle basse vie respiratorie (es. bronchite, polmonite), dispnea, sinusite, Epistassi, broncospasmo, pleurite, edema polmonare, Versamento pleurico

- Patologie gastrointestinali

Raro: Nausea, diarrea, dolore addominale, dispepsia, Stipsi, reflusso gastroesofageo, cheilite, diverticolite, Perforazione intestinale, stenosi intestinale, emorragia intestinale

- Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata, colecistite, Epatite

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash cutaneo, prurito, orticaria, sudorazione aumentata,

secchezza cutanea, Dermomicosi/ onicomicosi, eczema/ seborrea, eruzione bollosa, foruncolosi, ipercheratosi, acne rosacea, verruche, pigmentazione/ colorazione anormale della pelle, alopecia.

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto

Connettivo.

Non comune: Mialgia, artralgia, lombalgia

- Patologie renali e urinarie

Comune: Infezione del tratto urinario, pielonefrite

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Vaginite

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Affaticamento, dolore toracico, reazioni correlate all'infusione, febbre

Non comune: Reazioni al sito di iniezione, edema, dolore, brividi/tremori, processo di cicatrizzazione alterato

Raro: Lesione granulomatosa

- Esami diagnostici

Comune. Elevate transaminasi epatiche

Non comune: Autoanticorpi, alterazioni del complemento.

## **ETANERCEPT**

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con la frazione Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH2 e CH3 ma non la regione CH1 dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton.

L'attività viene determinata misurando la capacità di etanercept di neutralizzare l'inibizione della crescita mediata dal TNF $\alpha$  della linea



cellulare A375. L'attività specifica di etanercept è di  $1,7 \times 10^6$  unità/mg.

Indicazioni terapeutiche:

- Artrite reumatoide: in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia metotressato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata.

Etanercept può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato. Etanercept è anche indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressate;

Dosaggio: La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana.

- Artrite giovanile poliarticolare idiomatica attiva in bambini e adolescenti di età comprese tra i 4 ed i 17 anni che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti al metotressato;

- Artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata;

- Spondilite anchilosante: trattamento della spondilite severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale,
- Psoriasi a placche : trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o PUVA.

### **CONTROINDICAZIONI:**

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche (letali, pericolose per la vita, o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa. Alcune di queste infezioni sono state fatali. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di etanercept in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluso tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare .

Prima di iniziare il trattamento con etanercept, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per

esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con etanercept e secondo le norme locali.

E' stata riportata riattivazione del virus dell'Epatite B (HBV) in pazienti portatori cronici di questo virus che ricevono anti-TNF come .

E' stato riportato un peggioramento dell'Epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate, quali angioedema e orticaria.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni: è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma del seno e del polmone e linfoma).

Il trattamento con etanercept può causare la formazione di anticorpi autoimmuni.

Reazioni ematologiche: rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept.

Disturbi del SNC: Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti adulti trattati con etanercept.

Insufficienza cardiaca congestizia: I medici devono essere cauti nell'impiego di etanercept in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (CHF). Esistono segnalazioni di peggioramento della CHF, con e senza attori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept.

## **ADALIMUMAB**

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante espresso in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary).

### Indicazioni terapeutiche:

- Artrite reumatoide: adalimumab, in combinazione con metotressato, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata; il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

adalimumab può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

Dosaggio: La dose di Humira indicata per i pazienti adulti con artrite reumatoide è di 40 mg di adalimumab in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea. Il metotressato dovrebbe essere continuato durante il trattamento con adalimumab.

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione nella risposta possono beneficiare di un aumento della dose a 40 mg di adalimumab ogni settimana.

Lo schema di somministrazione è lo stesso anche per la Spondilite Anchilosante e l'Artrite Psoriasica.

- Artrite psoriasica: adalimumab è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs – DMARDs) è stata inadeguata.

- Spondilite anchilosante: adalimumab è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.

- Malattia di Crohn: adalimumab è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva grave, in cui la risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore non è risultata adeguata, o nei pazienti che risultino intolleranti a tali terapie o presentino controindicazioni mediche ad esse.

## **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Tubercolosi attiva o altre gravi infezioni come sepsi e infezioni opportunistiche Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA).

I pazienti devono essere attentamente esaminati per la valutazione di infezioni, compresa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con adalimumab. La terapia con adalimumab non va iniziata in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni croniche o localizzate, fino a che queste non siano sotto controllo.

Sono stati riportati casi d'infezioni gravi (polmonite, pielonefrite, artrite settica e setticemia), sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, inclusi eventi fatali, in pazienti trattati con adalimumab.

Sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti che utilizzano adalimumab. E' stato notato che nella maggioranza di questi casi, la tubercolosi era extra-polmonare, per es. disseminata. Prima di iniziare la terapia con adalimumab, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva o inattiva (latente). Tale valutazione deve includere un'anamnesi clinica dettagliata per una storia personale di tubercolosi o eventuali contatti con pazienti affetti da tubercolosi attiva e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti esami di screening appropriati (per es. il test alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti. In caso di tubercolosi latente, prima del trattamento con adalimumab, si deve iniziare un'adeguata profilassi anti-tubercolare seguendo le linee guida locali e valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio della terapia.

Sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche serie e gravi associate alla terapia con adalimumab, per esempio polmonite da *Pneumocystis carinii*, istoplasmosi diffusa, listeriosi e aspergillosi.

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B. Alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Eventi neurologici: I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di segni/sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti.

Reazioni allergiche: in seguito a somministrazione sottocutanea di adalimumab, non sono state registrate gravi reazioni allergiche. Anche le reazioni allergiche non gravi sono state infrequenti. Raramente si sono verificate reazioni allergiche gravi anche di tipo anafilattoide, dopo la somministrazione di adalimumab.

Neoplasie e malattie linfoproliferative : sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma nei pazienti riceventi un anti-TNF. Tuttavia, i casi sono stati rari. Inoltre, esiste un maggiore rischio di base di sviluppare linfomi per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la stima del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi o altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Reazioni a carico del sistema emopoietico: sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Inoltre, sono stati non frequentemente segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (ad esempio trombocitopenia, leucopenia).

Insufficienza cardiaca congestizia: anche in pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Adalimumab deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA).

Adalimumab è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa.

Il trattamento con adalimumab può indurre la formazione di anticorpi autoimmuni. Se un paziente sviluppa sintomi suggestivi di sindrome lupus-like a seguito di trattamento con adalimumab e

risulta positivo per gli anticorpi contro il DNA a doppia catena, non deve essere somministrato un ulteriore trattamento con adalimumab.

Reazioni avverse:

Infezioni ed infestazioni:

Comune: Infezioni delle vie respiratorie inferiori (tra cui polmonite, bronchite), infezioni virali (tra cui influenza ed infezioni da herpes virus),

Raro:candidosi, infezioni batteriche (tra cui infezioni delle vie urinarie), infezioni delle vie respiratorie superiori Sepsis, infezioni opportunistiche (tra cui tubercolosi, isoplasmosi), ascessi, infezioni a carico delle articolazioni, ferite infette, infezioni cutanee (tra cui cellulite ed impetigine), infezioni funginee superficiali (tra cui cute, unghie e piedi) Fascite necrotizzante, meningite virale, diverticolite

Neoplasie benigne e maligne (tra cui cisti e polipi)

Raro: Papilloma cutaneo, Linfoma, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, delle ovaie, dei testicoli), carcinoma a cellule squamose cutaneo

Alterazioni del sistema ematico e linfatico

Raro: Linfopenia, Neutropenia (tra cui agranulocitosi), leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfadenopatia, leucocitosi, pancitopenia, porpora idiopatica trombocitopenica

Alterazioni del sistema immunitario

Raro: Lupus eritematoso sistemico, angioedema, ipersensibilità ai farmaci, allergia stagionale Malattia da siero

Disturbi del sistema endocrino

Raro: Disturbi a carico della tiroide (tra cui gozzo)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione



Raro: Ipokaliemia, iperlipidemia, disturbi dell'appetito (tra cui anoressia), iperuricemia, Ipercalcemia

Disturbi di natura psichiatrica

Non comune: Disturbi dell'umore, ansia (tra cui eccitabilità abnorme ed agitazione)

Disturbi a carico del sistema nervoso

Raro: Senso di instabilità (tra cui vertigini), cefalea, disturbi neurologici sensitivi (tra cui parestesie) Sincope, emicrania, tremore, disturbi del sonno. Sclerosi multipla

Disturbi oftalmici

Raro:Infezioni, irritazione o infiammazione dell'occhio Disturbi visivi, disturbi oculari Panoftalmite, irite, glaucoma

Disturbi dell'apparato uditivo e del labirinto

Raro:Tinnito, disturbi a carico dell'orecchio (tra cui dolore ed edema)

Perdita dell'udito

Disturbi cardiaci

Non comune: Aritmia, tachicardia, palpitazione

Raro: Arresto cardiaco, insufficienza coronarica, angina pectoris, versamento pericardico

Disturbi vascolari

Raro: Iperensione, arrossamento, ematoma. Occlusione vascolare, stenosi aortica, tromboflebite, aneurisma dell'aorta

Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Raro: Tosse, dolore a carico del cavo nasofaringeo Asma, dispnea, disfonia, congestione nasale. Edema polmonare, edema faringeo, versamento pleurico, pleurite

Disturbi gastrointestinali

Raro: Diarrea, dolori addominali, stomatite e ulcerazioni del cavo orale, nausea. Emorragia rettale, gastrite, vomito, dispepsia,

gonfiore addominale, costipazione Stenosi intestinale, colite, enterite, esofagite

Disturbi epatobiliari

Raro: Aumento degli enzimi epatici. Necrosi epatica, epatite

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Rash, dermatite ed eczema, prurito, perdita di capelli. Orticaria, psoriasi, ecchimosi e aumento della presenza di ecchimosi, porpora

Eritema multiforme, pannicolite

Disturbi dell'apparato muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e osseo

Raro: Dolori a carico dell'apparato muscoloscheletrico Rabbdomiolisi

Disturbi dell'apparato renale e urinario

Raro: Ematuria, insufficienza renale, sintomatologia a carico della vescica e dell'uretra Proteinuria, dolori renali

Disturbi dell'apparato riproduttivo e mammario

Non comune: Disturbi del ciclo mestruale e metrorragia

Disturbi di carattere generale e condizioni del sito di iniezione

Non comune: Reazioni a livello del sito di iniezione (tra cui dolorabilità, edema, arrossamento o prurito) Piressia, affaticamento (tra cui astenia e malessere) Dolore toracico, edema, sindrome di tipo influenzale

Esami ematoclinici: non comune Aumento della creatina fosfochinasi ematica, prolungamento del tempo di protromboplastina parziale attivata, presenza di auto anticorpi.

## **STUDIO**

Lo studio eseguito nel triennio 2004-2007 si è basato sulla valutazione in campo clinico-biologico degli effetti della terapia con i farmaci inibitori del Tumor Necrosis Factor alfa (Etanercept, Adalimumab ed Infliximab), in pazienti affetti da Artrite Reumatoide e Spondilite Anchilosante. La mia attenzione si è focalizzata in particolare sulla verifica della risposta alla terapia, con scale di valutazione validate e con il monitoraggio dei parametri strumentali e laboratoristici, e sulla registrazione dell'insorgenza di eventi avversi.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati arruolati per lo studio, in maniera consecutiva, 314 pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e Spondilite Anchilosante (SA). I due gruppi di numerosità diversa, in relazione alla diversa incidenza delle due patologie, sono stati così suddivisi:

- 257 affetti da Artrite Reumatoide (49 M e 208 F, con età media di 51.3 anni)
- 57 affetti da Spondilite Anchilosante (48 M e 9 F, con età media di 45 .0 anni)).

Nel gruppo dei pazienti affetti da AR ricevevano:

- 56 pazienti Infliximab al dosaggio di 3 mg/kg di peso corporeo e.v. ogni 6 o 8 settimane, previo ciclo di induzione a tempo 0-2 e 4 settimane,
- 121 pazienti Etanercept al dosaggio di 50 mg s.c. ogni sette giorni,
- 80 pazienti Adalimumab al dosaggio di 40 mg s.c. ogni 14 giorni.

Nel gruppo dei pazienti affetti da SA ricevevano:

- 32 pazienti Infliximab dosaggio di 5 mg/kg di peso corporeo e.v. ogni 6 o 8 settimane, previo ciclo di induzione a tempo 0-2 e 4 settimane,
- 19 pazienti Etanercept al dosaggio di 50 mg s.c. ogni sette giorni,
- 6 pazienti Adalimumab al dosaggio di 40 mg s.c. ogni 14 giorni.

A tutti i pazienti era consentito usare un dosaggio massimo di prednisone pari a 12.5 mg/die; etanercept poteva essere usato in monoterapia, come indicato nel foglietto illustrativo, od in associazione a qualsiasi altro DMARDs; infliximab doveva essere usato obbligatoriamente in associazione al methotrexate 15 mg/settimana o ad un altro DMARDs nei pazienti affetti da AR ed in monoterapia nei pazienti affetti da SA, adalimumab poteva essere associato a tutti i DMARDs eccetto ciclosporina e ciclofosfamide.

I criteri di inclusione adottati per l'ammissione allo studio sono stati i seguenti:

per l'AR: età compresa tra i 18 ed i 72 anni

diagnosi di AR secondo i criteri ACR

attività di malattia con DAS 28 $\geq$  5.1

resistenza a terapia di associazione con due o più DMARDs (incluso il Methotrexate)

per la SA: interessamento assiale, entesitico e periferico

diagnosi di Sa secondo i criteri New York modificati

forma severa in fase attiva

BASDAI $>$ 4 negli adulti con risposta inadeguata a

Terapia convenzionale (FANS e/o DMARDs)

I criteri di esclusione dallo studio adottati sono stati i seguenti:

- anamnesi per infezioni in atto o recenti
- donne in gravidanza o allattamento
- gravi patologie concomitanti (insufficienza renale, epatica e cardiaca in III-IV classe NYHA)
- patologie demielinizzanti
- patologie del sistema emopoietico
- anamnesi positiva per patologie immunoproliferative e neoplasie
- ipersensibilità nota ai farmaci
- uso di droghe ed abuso di alcool
- ipersensibilità nota ai farmaci
- TBC

I pazienti arruolati prima di iniziare il trattamento, sono stati sottoposti ad un attento screening strumentale e laboratoristico, che prevedeva:

- RX toace
- ecografia addome superiore e inferiore
- ECG
- Intradermoreazione alla Mantoux con 10 UI di PPD
- Test di gravidanza
- Markers epatite B e C
- Emocromo, indici di funzionalità renale ed epatica.
- ANA
- indici di flogosi (VES e Pcr)
- esame urine ed urinocoltura

Sono stati presi in considerazione i seguenti indici di attività di malattia:

- Indici infiammatori (VES, PCR)
- DAS 28 (Disability Activity Score) per l'AR e BASDAI per la SA
- VAS (Valutazione del dolore da parte del paziente)
- Valutazione della qualità di vita, misurata con la scala HAQ (Health Assessment Questionnaire)
- Conta del numero di articolazioni dolenti (TJC 0-44)
- Conta del numero di articolazioni tumefatte (SJC 0-44)
- Valutazione dell'ACR 20-50-70 per l'AR e dell'ASAS 50-70 per la SA.

## RISULTATI

Nella tabella 1 sono riportati i risultati ottenuti in entrambi i gruppi di pazienti:

**Tabella 1**

<b>257 AR</b>		<b>57 SA</b>	
<b>ACR 20</b>	26 % (Infliximab) 24 % (etanercept) 27 % (humira)	<b>ASAS 50</b>	34% (etanercept) 34 % (humira) 40%(Infliximab)
<b>ACR 50</b>	42% (Infliximab) 40% (etanercept) 37 % (humira)	<b>ASAS 70</b>	39%(Infliximab) 30% (etanercept) 33 % (humira)
<b>ACR 70</b>	32% (Infliximab) 34% (etanercept) 35% (humira)	<b>BASDAI</b>	84%(Infliximab) 80% (etanercept) 79 % (humira)
<b>Riduzione del 50% dei seguenti parametri</b>			
<b>HAQ</b>	69 % (Infliximab) 67% (etanercept) 70 % (humira)		
<b>VES</b>	68 % (Infliximab) 72% (etanercept) 70 % (humira)		
<b>Pcr</b>	66% (Infliximab) 65% (etanercept) 69 % (humira)		
<b>VAS</b>	70% (Infliximab) 72% (etanercept) 69 % (humira)		
<b>DAS 28 (&lt;2.6)</b>	50 % (Infliximab) 49% (etanercept) 52 % (humira)		
<b>Riduzione del dosaggio dei Fans e degli steroidi</b>	65 % (Infliximab) 63% (etanercept) 70 % (humira)		100 % (Infliximab) 94% (etanercept) 97 % (humira)

Nella tabella 2 sono riportati gli eventi avversi comuni:

**TABELLA 2**

<b>RISULTATI</b>	<b>ETANERCEPT</b>	<b>INFLIXIMAB</b>	<b>ADALIMUMAB</b>
<b>Totale 314</b>	140	88	86
<b>Reazione sito iniezione</b>	29	0	14
<b>Infezione vie aeree superiori</b>	38	28	24
<b>Bronchiti</b>	30	15	25
<b>Infezioni vie urinarie</b>	13	12	9
<b>Rush</b>	21	22	15
<b>Emicrania</b>	11	4	0
<b>Diarrea</b>	0	0	4
<b>Artralgia</b>	28	17	20
<b>Febbre</b>	11	6	7
<b>Prurito</b>	11	4	12
<b>Astenia</b>	8	9	9
<b>Herpes</b>	11	12	10
<b>Infezioni fungine</b>	11	7	7
<b>Sindrome influenzale</b>	21	14	16
<b>Reazioni durante l'infusione</b>		2	



Gli eventi avversi seri, tali da richiedere la sospensione del trattamento sono riportati nella tabella 3

**TABELLA 3**

	<b>ETANERCEPT</b>	<b>INFLIXIMAB</b>	<b>ADALIMUMAB</b>
<b>Ca mammella</b>	2		
<b>Ca polmone</b>	1		
<b>Ca uroteliale</b>			1
<b>Peritonite batterica</b>		1	
<b>TBC peritoneale</b>			1
<b>Patologie demielinizzanti</b>	1	1	
<b>psoriasi</b>	2	1	1
<b>laringospasmo</b>	1		
<b>orticaria</b>	1		
<b>ictus</b>	1		
<b>Crisi ipertensiva</b>		2	
<b>Borsiti recidivanti</b>	1		
<b>IMA</b>			1
<b>angioedema</b>			1
<b>Diabete scompensato</b>		1	
<b>pericarditi</b>	2		2
<b>Linfedema arti inferiori</b>		1	2
<b>Bronchiti/polmoniti</b>		2	2
<b>Scompenso cardiaco</b>	1		

## **VALUTAZIONE SULLA DURATA DEL TRATTAMENTO A REMISSIONE RAGGIUNTA E SULLA POSSIBILITA' DI SOSPENSIONE IN AR e SA.**

Durante l'ultimo anno è stato valutato come mantenere lo stato di remissione dei pazienti in trattamento con gli anti TNF alfa, in particolare nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide in trattamento con adalimumab e nei pazienti affetti da Spondilite anchilosante in trattamento con infliximab.

Sono stati selezionati 8 pazienti che in trattamento con adalimumab che avevano raggiunto lo stato di remissione e sono stati divisi in due gruppi ,in maniera random, di 4 pazienti, nel primo gruppo è stata sospesa la terapia con adalimumab lasciando il paziente in monoterapia con il DMARD associato, nel secondo gruppo è stato sospeso il DMARD ed è stato allungato l'intervallo di somministrazione di adalimumab a 28 giorni. I due gruppi sono stati valutati a sei mesi. I risultati sono riportati nella seguente tabella:

<b>INIZIO TRATTAMENTO</b>	<b>GRUPPO 1</b>	<b>GRUPPO 2</b>
VAS	80	75
DAS	5.2	6.57
HAQ	1.9	1.97
VES	39.25	45.75
Pcr	5.05	0.85
<b>REMISSIONE</b>		
VAS	7.5	3.75
DAS	1.2	1.65
HAQ	0.35	0.22
VES	4.5	10.5
Pcr	0.32	0.27
	<b>Terapia con DMARD e sospensione di adalimumab</b>	<b>Sospensione del DMARD e somministrazione di adalimumab ogni 4 settimane</b>
VAS	6.25	1.25
DAS	1.5	1.62
HAQ	0.22	0.5
VES	6.25	12
Pcr	0.3	0.22
<b>CONTROLLO A SEI MESI</b>		
VAS	77.5	1.25
DAS	5.77	1.5
HAQ	2.17	0
VES	32.5	9.5
Pcr	2.52	0.32

Dai dati emersi possiamo supporre che lo stato di remissione raggiunto nei pazienti in trattamento con adalimumab, potrebbe essere mantenuto, somministrando il farmaco in monoterapia utilizzando intervalli di tempo più lunghi rispetto alle due settimane indicate in scheda tecnica, in modo da trovare l'intervallo minimo di somministrazione tale da garantire il mantenimento dello stato di

remissione raggiunto. Ciò esporrebbe il paziente a minor rischio di eventi avversi e ad una riduzione della spesa sanitaria.

La stessa valutazione è stata effettuata in 18 pazienti (16 M e 2 F) affetti da SA in trattamento con Infliximab al dosaggio di 5 mg/di peso corporeo ogni 6 settimane dopo aver praticato un ciclo di induzione a tempo 0,2, 4 settimane, che avevano raggiunto lo stato di remissione. In questo caso è stata sospesa la terapia con l'anti TNF alfa a tutti i pazienti e sono stati valutati ogni 8 settimane effettuando l'esame obiettivo, la valutazione degli indici di flogosi, e degli indici di attività di malattia (BASDAI, BASFI, BASMI). Tra la 13° e la 16° settimana dalla sospensione del trattamento è stata registrata la ripresa di attività di malattia nella quasi totalità dei pazienti, pertanto è stato ripreso il trattamento con infliximab al medesimo dosaggio ed intervallo senza però, praticare il ciclo di induzione. Già dopo la seconda somministrazione è stato registrato un netto miglioramento degli indici di flogosi ed una normalizzazione degli indici di attività di malattia (come riportato in tabella).

	Tempo 0	12 week	52 week	64 week	72 week
VES	26.77 $\pm$ 1.1	9.94 $\pm$ 6	8.55 $\pm$ 3	35.88 $\pm$ 12	9.66 $\pm$ 4
Pcr	1.40 $\pm$ 0.9	0.57 $\pm$ 0.2	0.56 $\pm$ 0.1	3.42 $\pm$ 1.1	0.41 $\pm$ 0.2
BASDAI (0-5)	5.98 $\pm$ 4	2.72 $\pm$ 2	3.28 $\pm$ 3	4.27 $\pm$ 2	3.6 $\pm$ 1
BASMI (0-5)	3.94 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 3	2.16 $\pm$ 0.9	3.16 $\pm$ 1.4	1.94 $\pm$ 1.3
BASFI (0-10)	4.95 $\pm$ 2.3	2.62 $\pm$ 2	3.08 $\pm$ 1.9	3.38 $\pm$ 2.1	2.43 $\pm$ 1.1

In 6 pazienti che avevano nuovamente raggiunto lo stato di remissione è stato allungato l'intervallo di somministrazione di infliximab a 10 settimane, e non è stata registrata fino ad oggi una

ripresa di attività di malattia. Ciò ci permette di ipotizzare che sarebbe opportuno personalizzare anche in questo caso il trattamento in modo da trovare la dose minima di farmaco e l'intervallo più lungo di somministrazione che consenta di mantenere la malattia in remissione.

## **DISCUSSIONE**

Più di un milione di pazienti sono stati trattati con i tre antagonisti del TNF- $\alpha$  attualmente disponibili (adalimumab–etanercept–infliximab). Questi farmaci forniscono considerevoli benefici ai pazienti con reumatismi infiammatori cronici. Nei pazienti con reumatismi infiammatori cronici non responsivi ai trattamenti con farmaci antireumatici tradizionali (DMARD's), la terapia con gli antagonisti del TNF $\alpha$  si è dimostrata capace di migliorare i sintomi, segni clinici ed inibire efficacemente la progressione radiologica.

Etanercept ed infliximab sono stati estensivamente studiati da almeno dieci anni ed hanno dimostrato un accettabile profilo di sicurezza e tollerabilità. Tuttavia eventi avversi seri ed inaspettati sono stati osservati con l'uso di tutti e tre gli agenti di questa classe. Questi eventi avversi includono serie infezioni, infezioni opportunistiche inclusa la tubercolosi, disordini demielinizzanti, sindromi simil-lupus, sindromi linfo-proliferative, neoplasie soprattutto linfomi.

Ancora non è chiaro se il trattamento con antagonisti del TNF- $\alpha$  è responsabile di alcuni di questi effetti collaterali o se essi sono più direttamente attribuibili alla severità e durata della malattia stessa.

La maggioranza dei pazienti con reumatismi infiammatori cronici che sono stati arruolati nei trials clinici per terapie con antagonisti del

TNF- $\alpha$  e i pz dai noi trattati, erano già stati sottoposti a terapie tradizionali senza risposta con molti DMARD's ed inoltre presentavano una malattia da moderatamente a severamente attiva da lungo tempo. Molti erano contemporaneamente trattati con methotrexate. Queste caratteristiche sono associate con incrementato rischio di comorbidità come serie infezioni, linfomi, malattie cardiache, indipendentemente da ogni rischio addizionale che possa essere legato alle terapie con anti-TNF- $\alpha$ . Questi tre farmaci hanno ottenuto il consenso dalla FDA ed EMEA per il trattamento dei reumatismi infiammatori cronici. I suddetti farmaci sono indicati per ridurre i sintomi ed i segni, inibire la progressione del danno strutturale e migliorare la funzione fisica in pazienti adulti con reumatismi infiammatori attivi da moderati a gravi che hanno mostrato inadeguata risposta a uno o più DMARD's. Essi sono indicati come trattamento di prima linea per l'AR precoce così come per il trattamento della AP e della SA. Il profilo di efficacia e di sicurezza di adalimumab è stato ampiamente studiato in trials randomizzati e controllati e per lungo tempo. Di contro i dati sul profilo di efficacia e sicurezza di infliximab ed etanercept presenti in letteratura sono ancora scarsi.

## **CONCLUSIONI**

Conclusioni definitive circa la sicurezza a lungo termine dei anti-TNF- $\alpha$  non sono state raggiunte nonostante l'ampia casistica per la notevole eterogeneità degli studi pubblicati. Dati definiti e condivisi per altro non sono disponibili sulla sicurezza a lungo termine della terapia con DMARD's ad eccezione del methotrexate e tali studi sono stati condotti su casistiche limitate.

E' necessario che l'attuale sistema di monitoraggio degli effetti collaterali e degli eventi avversi attuato sia come " post – marketing surveillance" aziendale sia come reports dei centri prescrittori coordinati da un organismo centrale ( regionale, ministeriale) e commissioni di esperti ad hoc costituita (SIR) venga ulteriormente implementato ed allargato a farmaci biologici (anti-TNF-a e non) progressivamente entrati in prescrizione.

Il profilo di sicurezza non è uguale per i diversi agenti anti TNF-a disponibili: prima di iniziare la terapia con inibitori del TNF-a è necessario uno screening accurato per la TBC e per le altre malattie infettive, tumori.

Il paziente va monitorato da medici specialisti esperti ed è importante non sottovalutare i segni clinici sospetti (febbricola, linfadenopatie, sindromi lupus – like, parestesie, ecc.). E' opportuno monitorare periodicamente il dosaggio autoanticorpale, gli indici di funzionalità epatica e renale, la crasi ematica. Concludendo i pazienti da sottoporre alla terapia con gli inibitori del TNF-a devono essere attentamente selezionati considerato il costo elevato di tali farmaci, e il rischio di comparsa di eventi avversi. Questi farmaci che hanno mostrato un accettabile profilo di sicurezza, efficacia e tollerabilità rappresentano un valida terapia nei reumatismi cronici refrattari alle terapie tradizionali con DMARD's e nelle forme cosiddette early (ARed AP) particolarmente aggressive. Quando si ricorre all'uso di questi farmaci per ridurre i rischi è raccomandabile attenersi strettamente ai protocolli consigliati per infusioni e iniezioni sottocutanee. L'impiego dei farmaci anti-TNF-a in prospettiva dovrebbe essere attuata (nonostante le limitazioni prescrittive esistenti) in fasi relativamente precoci dei reumatismi infiammatori articolari, allo scopo di controllare la sintomatologia dolorosa,

l'attività di malattia, di indurre una possibile remissione o di ridurre-arrestare la progressione radiologica. I nostri studi relativi alla possibilità di sospendere il trattamento a remissione raggiunta nelle due malattie, consentendo di ipotizzare una personalizzazione del trattamento con farmaci anti TNF alfa relativi a posologia ed intervallo di somministrazione, ma allo stato attuale non è possibile la completa sospensione per la ripresa della attività di malattia in una percentuale elevatissima di pazienti.



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ciocci A, Buratti L, Di Franco M, Maceri MT. L'epidemiologia delle malattie reumatiche: confronto tra dati italiani e quelli stranieri. 1999 Reumatismo
- 2) Gabriel S.E. Crowson CS O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999; 42:415-20
- 3) Van der Heijde DM. Joint erosion and patient with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 suppl 2:74-8
- 4) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom-onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:350-6.
- 5) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosion despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:156-63
- 6) Kraan MC, Versendaal H, Jonker M et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(8):1481-8
- 7) Arnett, F.C. et al. 1988. *Arthritis Rheum.* 31:315
- 8) Meyer O. Evaluating inflammatory joint disease: how and when can autoantibodies help? *Joint Bone Spine* 2003;70:433-47
- 9) Nienhuis RLF, Mandem E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302

- 10) Hoct RM, Boerbooms M, Arens DJ, Van Venrooij WJ. Antiperinuclear factor, a marker autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:611-8
- 11) Forslid K, Vincent C, Serre G. Antifillagrin autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scan J rheum* 2000;29:320-2
- 12) Aho K, Von Essen R, Kurki P. Antikeratin antibody and perinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J rheumatol* 1993;20:1278-81
- 13) Vincent C, Nogueira L, Sebbag M. Detection of antibodies to deiminated recombinant rat fillagrin by enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum* 2002;46:2051-8)
- 14) Union A, Meheus L, Humbel RL, Conrad K. Identification of citrullinated rheumatoid arthritis- specific epitopes in natural fillagrin relevant for antifillagrin autoantibody detection. *Arthritis Rheum* 2002;46:1185-95
- 15) Palosuo T, Lukka M, Alenius H. Purification of fillagrin from human epidermis and mesurement of antifillagrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:294-302
- 16) Schellekens GA, de Jong BAW, Van den Hoogen FHJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific antibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-82
- 17) Menard HA, Lapointe E, Rochd MD. Insight into rheumatoid arthritis derived from the SA Immune system. *Arthritis Res* 2000;2:429-32
- 18) Despres N, Boire G, Lopez LF. The Sa system: a novel autoantigen – antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1027-33

- 19) Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthr research & therapy* 2004;6:142-9
- 20) Van Venrooij WJ, Pruijijun GJM. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:249-51
- 21) Schellekens GA, Visser H. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63
- 22) Solbriitt R, de Jong AW, Berglin E, Hallmans G. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9
- 23) Aho K, Palosuo T, Heliovaara M. Antifilaggrin antibodies within normal predictive rheumatoid arthritis in a linear fashion. *J Rheumatol* 2000;43:155-63
- 24) T. Pincus, T. Sokka. Partial control of Core Data Set measures and Disease Activity Score (DAS) measures of inflammation does not prevent long-term joint damage: evidence from longitudinal observation over 5-20 years. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20, 5 (supp. 27), 2002;
- 25) Tugwell P., Boers M. OMERACT Committee. Proceedings of the OMERACT Conferences on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *J. Rheumatol* 1993; 20: 527-91
- 26) Fries JF, Spitz P, Kraines RG. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45
- 27) Ranza R, Marchesoni A, Calori G et al. The italian version of the functional disability index of the Health Assessment

- Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8
- 28) Salaffi F, Carotti M, Cervini C. Health Assessment Questionnaire: la versione italiana di uno strumento di valutazione della qualità della vita nel paziente con artrite reumatoide. *Adria Med* 1997; 19: 5-11
- 29) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). 1. Conceptual frame-work and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81.
- 30) Apolone G, Mosconi P. Come usare il questionario sullo stato di salute SF-36 (versione italiana). Progetto IQOLA. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", 1996
- 31) Felson DT et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 727-35
- 32) Felson DT et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1564-70
- 33) Van der Heijde DMFM, van't Hof M, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81
- 34) van Gestel AM et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34-40)

- 35) Prevo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–48
- 36) Anke M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. 1998; 41, 10: 1845-50
- 37) Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968 Jul;37(147):393-406.
- 38) Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10):2193-200
- 39) Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):64-71
- 40) Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol.* 2001 Sep;28(9):1979-82
- 41) Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W. Power Doppler sonography experience. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):877-82
- 42) Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977 Jul;18(4):481-91

- 43) Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985 Dec;28(12):1326-35
- 44) Larsen A., Dale K. et al. Standardized radiological evaluation of Rheumatoid Arthritis in therapeutical trials. In Dumonde DC, Jasani J.K. eds. *Recognition of anti-rheumatic drugs.* Lancaster: MTP press, 1978
- 45) Van der Linden S, Pascual E, eds: *Spondyloarthropaties.* Best Practs Res Clin Rheumatolog 2002, 16:495-705.
- 46) Martinez-Borra J, Lopez-Veraquez A, Gelaz MA: HLA B27 alone rather than B27-related class I haplotypes contributes to ankylosis spondylitis susceptibility. *Hum Immunol* 2000, 61: 268-270.
- 47) Feltkamp TE: Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis. *Scand J Rheumatol Supp.* 1995, 101: 213-217.
- 48) Khan MA, Ball EJ: Ankylosing spondylitis and genetic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16: 675-690.
- 49) Olivieri I, Van Tubergen A, Salvarani C, Van der Linden S: Seronegative spondiloarthritides. *Best. Pract. Res Clin Rheumatol* 2002, 16:723-729.
- 50) Sieper J, Braun J, Rudwaillet M, Boonen A, Zink A - Ankylosing spondylitis: an overview- *Ann Rheum Dis* 2002 Dec; 61 Suppl 3:1108-18.

- 51) Feltkamp TE: Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis. *Scand J Rheumatol Supp.* 1995, 101: 213-217.
- 52) Jennett, J., Ferguson, A.L., Moore, M.A., and Freeman, D.G.: IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.*, 25:144-149, 1982).
- 53) Van der Hejde D: New directions in classification and outcome assessment in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004, 6:98-101.
- 54) Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for medication of New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-8
- 55) Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21;).
- 56) Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91
- 57) Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995; 34:767-70.
- 58) Slow-acting antirheumatic drugs. *DTB* 1993; 31: 17-20
- 59) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DMFM et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *B J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 3): 9-13

- 60) Devlin J, Gough A, Huissoon A, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997; 24: 9-13
- 61) Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1290-7
- 62) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-91
- 63) Elliott MJ, Maini RN. Anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. In: Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research Volume 9. London: Baillière Tindall, 1995: 634-52
- 64) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1487-91