

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE**
INDIRIZZO IN SCIENZE REUMATOLOGICHE

XIX Ciclo

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

TESI DI DOTTORATO

**La terapia riabilitativa migliora l'outcome del paziente affetto da
Artrite Reumatoide in terapia con inibitori del TNF alfa**

TUTOR

Chiar.mo
Prof. R. Scarpa

CANDIDATA

Dott. C. Drammis

Indice

Capitolo 1

1.1 Definizione, Epidemiologia e Costi Sociali..... pag. 4

Capitolo 2

2.1 Eziologia e Patogenesipag. 6

2.2 Quadro Anatomopatologico.....pag. 13

2.3 Quadro Clinico.....pag.17

Capitolo 3

3.1 Esami Diagnostici e Cenni di Diagnosi Differenziale.....pag. 29

3.2 Prognosi..... pag. 40

Capitolo 4

4.1 Terapia ed ObiettiviTerapeutici.....pag. 42

4.2 Terapia Farmacologica.....pag. 42

4.3 Terapia Chirurgicapag. 47

4.4 Terapia Riabilitativa.....pag. 48

Capitolo 5

5.1 Scopo dello studio.....pag. 59

5.2 Pazienti e Metodi.....pag. 59

5.3 Risultati.....pag. 64

5.4 Conclusioni.....pag. 65

Bibliografia.....pag. 67

CAPITOLO 1

DEFINIZIONE

L' Artrite Reumatoide è una patologia sistemica caratterizzata da una sinovite poliarticolare cronica ed erosiva con progressiva distruzione delle articolazioni colpite. Il decorso può essere eterogeneo: può manifestarsi sotto forma di una malattia pauciarticolare di modesta entità con scarso danno articolare o di una poliartrite progressiva a rapida evoluzione ed invalidante. La prima descrizione di un caso di artrite reumatoide risale al XIX secolo ed è opera di uno studente francese, Augustin-Jacob Landrè- Beauvais che notò le differenze con l'artrite gottosa allora meglio conosciuta [1]. Tra i pazienti illustri affetti da questa patologia ricordiamo Giuseppe Garibaldi e il pittore Pierre Auguste Renoir.

EPIDEMIOLOGIA E COSTI SOCIALI

L'artrite reumatoide colpisce le donne di età compresa soprattutto tra la quarta e la quinta decade di vita (l'80% dei pazienti ha tra i 40-50 anni) con un rapporto di 4 a 1; dopo i 60 anni si presenta con la stessa frequenza in entrambi i sessi suggerendo l'esistenza di un fattore protettivo nel sesso maschile in giovane età. Tale patologia è diffusa in tutto il mondo senza predilezioni di clima o di razza. La prevalenza della malattia è compresa tra lo 0,3 e il 2% della popolazione, in Italia tra lo 0,8 e l'1% (4500000 pazienti). L' incidenza è stata calcolata tra 2 e 4 nuovi casi per 10000 adulti per anno. La mortalità risulta elevata per l'interessamento sistemico di tale malattia (incremento del rischio per malattie gastrointestinali, respiratorie, cardio- vascolari, infettive ed ematologiche).

L'evoluzione dell'Artrite Reumatoide determina la progressiva distruzione delle superfici articolari procurando una condizione di disabilità che costringe il 50% dei pazienti ad abbandonare il proprio lavoro dopo 10 anni dall'inizio della malattia.

L'Artrite Reumatoide è molto più aggressiva dell'artrosi: può provocare deformità permanenti e danneggiare altri organi, fino a determinare uno stadio di invalidità del 10% dei pazienti dopo due anni di malattia; ha un costo sociale maggiore dell'artrosi nonostante questa ultima sia più frequente.

CAPITOLO 2

EZIOLOGIA

L' eziologia dell'Artrite Reumatoide e' tuttora sconosciuta. Studi familiari hanno indicato una predisposizione genetica allo sviluppo della malattia, ma che non è in grado di spiegare l'incidenza di questa patologia. Tra le principali caratteristiche autoimmuni dell'Artrite Reumatoide possiamo annoverare:

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 l' "epitopo reumatoide" che ha la sequenza aminoacidica Q/K/R/A/A.

b. Proliferazione di cellule B con produzione di Fattore Reumatoide (\pm altri autoanticorpi).

c. Sbilanciamento dell'equilibrio delle citochine. Incremento della sintesi di IL1 e TNFa.

d. Ruolo degli ormoni sessuali femminili:

-le donne in periodo pre-menopausale hanno livelli significativamente ridotti di DHEAS (dehydroepiandrosterone sulfate) che è un debole androgeno;

molti casi di uomini con AR dimostrano un ridotto livello sierico di testosterone;

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

Si ritiene che alcuni fattori ambientali possano contribuire all'insorgenza della malattia; ciò è sostenuto soprattutto dai risultati degli studi epidemiologici in Africa, i quali hanno dimostrato l'importanza del clima e del grado di urbanizzazione nell'incidenza e nella gravità dell'AR in gruppi con simile substrato genetico.

PATOGENESI

Una delle ipotesi più accreditate suggerisce che la malattia si sviluppi in seguito alla stimolazione ad opera di un agente infettivo ignoto, parallelamente alla risposta immunitaria e ad una flogosi a livello articolare. Numerosi sono gli agenti infettivi chiamati in causa come possibili agenti eziologici dell'AR. Tra i batteri sono stati considerati lo streptococco, alcuni bacilli difteroidi, i micobatteri, l'Escherichia coli; mentre tra i virus sono stati considerati il virus dell'epatite B, il virus della rosolia, della varicella, il Cytomegalovirus, i parvovirus, l'herpes virus, il virus Epstein- Barr. Tali germi potrebbero provocare la malattia con un meccanismo diretto producendo un'infezione articolare o, con un meccanismo indiretto, attraverso una risposta immunitaria anticorpale o attraverso la reattività crociata tra antigeni microbici e autoantigeni articolari (mimetismo molecolare). Alcuni studi hanno focalizzato la loro attenzione sul ruolo svolto dai "superanti- geni" prodotti da numerosi microrganismi quali lo stafilococco, lo streptococco e Mycoplasma arthritidis; i superantigeni sono molecole capaci di legarsi contemporaneamente alle molecole HLA-DR e a un particolare segmento V β , senza precedente fagocitosi e processazione da parte delle cellule accessorie o pre- sentanti l' antigene, come accade per gli antigeni tradizionali. A differenza di questi ultimi il superantigene può anche stimolare un numero elevato di cloni cellulari con diverse specificità. Nonostante si sia ipotizzato un ruolo per i fattori ambientali, l'unico chiaramente associato con lo sviluppo di AR è il fumo di sigaretta.[2] La risposta immunitaria diretta verso il "self "(autoimmunità) è sicuramente coinvolta nell'eziopatogenesi dell'AR, e probabilmente gli autoantigeni (antigeni "self" liberati dalla lisi cellulare e dalla distruzione della matrice extracellulare) intervengono nella cronicizzazione del processo morboso. Uno dei possibili autoantigeni è il collagene. Gli anticorpi anticollagene di tipo II potrebbero intervenire nell'amplificazione del processo infiammatorio sinoviale. Un'altra proteina endogena in grado di stimolare un processo autoimmune è un'immunoglobulina di tipo G (IgG). Gli autoanticorpi che si

formano hanno la capacità di legarsi alla regione Fc di queste immunoglobuline. Queste molecole, prevalentemente immunoglobuline di classe M, prendono il nome di Fattore Reumatoide e sono presenti all'incirca nel 70% dei pazienti. Queste strutture possono formare aggregati macromolecolari che, precipitando a livello della sinovia e dei vasi sinoviali, danno luogo, in sede locale, ad una patologia da immunocomplessi. Ne risulta un' amplificazione della risposta caratterizzata da episodi di vasculite. L'ipotesi più accreditata da un punto di vista patogenetico suggerisce che dall'incontro tra un antigene di origine infettiva e l'ospite immunogeneticamente suscettibile si possa innescare un processo patogene- tico che porta allo sviluppo dell'AR.

E' possibile identificare 3 fasi patogenetiche di questo processo:

- 1) fase di induzione o della risposta immune innata
- 2) fase infiammatoria o della risposta immune antigene-specifica
- 3) fase mesenchimale o distruttiva

Fase di induzione o della risposta immune innata

Una risposta rapida a molteplici stimoli patogeni, spesso di origine esogena con aumento dell'espressione del fattore di trascrizione nucleare NF-kB nelle cellule mesenchimali e macrofagiche costitutive del tessuto sinoviale e la conseguente sintesi e rilascio di citochine e chemochine infiammatorie che favoriscono l'infiltrazione di polimorfonucleati, monociti e linfociti T.

Fase infiammatoria o della risposta immune antigene-specifica

Riguarda gli aspetti tipici della sinovite. A livello sinoviale l'antigene viene pre- sentato dalle cellule APC ai linfociti T. In tale presentazione antigenica è essen- ziale la presenza del sistema di costimolazione da adesione diretta fra sinovio- citi di tipo monocito- macrofagico e linfociti T che coinvolge l'interazione fra CD80 e CD86 sulle cellule che presentano l'antigene CD28 sulle cellule T.

Le cellule CD4 una volta attivate amplificano la risposta celulo-mediateda mediante la produzione autocrina di interleuchina 2 (IL2) ed esocrina di altre citochine quali interferone (IFN) γ , IL-3, IL-4, IL -5, IL-6. I linfociti T CD4 si differenziano in maniera predominante in cellule effettrici Th1 producendo la citochina proinfiammatoria IFN γ , mentre sembrano incapaci di generare una sufficiente quantità di linfociti Th2 in grado di produrre la citochina antinfiammatoria IL-4.

L' eccessiva quantità di IFN γ , non modulata dalla IL4, attiva i macrofagi a produrre citochine proinfiammatorie come IL-1 e TNF α e aumentano anche la espressione di molecole HLA di membrana.

I linfociti circolanti aderiscono alle cellule endoteliali della parete delle venule postcapillari e successivamente migrano attraverso la parete endoteliale formando aggregati intorno ai vasi sotto la superficie della membrana sinoviale.

L' adesività dei linfociti è potenziata da IFN γ , IL-1 e TNF e mediata da alcune molecole d'adesione (addressine) presenti nell' endotelio delle venule postcapillari e da recettori presenti sui linfociti chiamati "homing receptors".

Le citochine rilasciate dai linfociti CD4 insieme al deficit dei linfociti CD8 determinano un'attivazione delle cellule B che proliferando infiltrano la sinovia e in parte si differenziano in cellule anticorpo-secerenti.

Nel liquido sinoviale i fattori reumatoide reagenti con le IgG prodotte in situ determinano la formazione di immunocomplessi e attivano il sistema del complemento con la liberazione di anafilotossine (C3a, C5a), chemiotattiche per i PMN. I PMN e i monociti fagocitano gli immunocomplessi, detriti cellulari e materiale fibrinoso. A tale attività si accompagna l'attivazione dei sistemi plasmatici (coagulazione, fibrinolisi, sistema delle chinine, sistema del complemento), liberazione di enzimi lisosomiali (proteasi acide: catepsine B e D; proteasi neutre: elastasi, collagenasi), produzione di radicali liberi dell'ossigeno e metaboliti dell'acido arachidonico, in particolare PGE2 e LTB4, prodotti attraverso la via

della lipo- e cicloossigenasi che amplificano la flogosi e determinano fenomeni quali vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare tipici della fase acuta della malattia.

I linfociti T CD4 attivano anche le cellule monocito macrofagico che, rilasciando IL-1, IL-8, fattore stimolante le colonie 1 e TNF α , inducono la proliferazione dei linfociti T e B, angiogenesi e iperplasia sinoviale.

Fase mesenchimale o distruttiva

La sinovite si sviluppa in assenza della stimolazione antigenica originale ed è sostenuta dalla presenza di più antigeni self riconosciuti come estranei e dalla stimolazione autocrina delle citochine.

La reazione mesenchimale è dovuta alla produzione e stimolazione autocrina monocito/macrofagica di IL-1 e TNF α fra loro sinergiche e la contemporanea secrezione autocrina di fattore stimolante le colonie di macrofagi (M-CSF), GM-CSF e IL -3 che induce inoltre la differenziazione dei monociti circolanti.

Le cellule mesenchimali, attivate anche mediante il meccanismo di adesione diretta dei linfociti T, producono TNF α che a sua volta può stimolare la produzione di IL-11 da parte dei sinoviociti tipo B inducendo la differenziazione degli osteoclasti.

L'attivazione della funzione osteoclastica è dovuta all'adesione diretta dei linfociti T alle cellule monocito-macrofagice che induce la produzione di IL-1 β e TNF α da cui deriva l' aumentata espressione di fattore di differenziazione degli osteoclasti (ODF) sulle cellule stromali, precursori degli osteoclasti, segue quindi la differenziazione degli osteoclasti maturi dai loro precursori e il riassorbimento osseo mediante gli enzimi litici metalloproteinasi da loro prodotti. Sulla membrana cellulare degli osteoblasti è stato individuato il mediatore finale dell'attività osteoclastogena e osteoriassorbitiva del network citochinico (IL-1, TNF, IL-6) e ormonale (PTH) chiamato RANK-L (Receptor Activator Nuclear factor Kb-Ligand), prodotto anche in forma solubile dagli osteoblasti.

RANK-L si lega con elevata affinità al suo recettore specifico (RANK) presente nei precursori emopoietici osteoclastici del midollo osseo e sulla membrana osteoclastica in presenza di M-CSF (Macrofage-Colony Stimulating Factor, prodotto sempre dagli osteoblasti) e attiva una cascata del segnale che porta alla formazione di osteoclasti maturi capaci di riassorbire il tessuto osseo. Parallelamente, l'osteoprotegerina (OPG), un polipeptide di 380 aminoacidi pro dotto in numerosi tipi cellulari fra cui le cellule del sistema immunitario e le cellule stromali-osteoblastiche, l'inibitore biologico solubile del RANK-L, è capace di contrastare gli effetti osteoclastogenici, pro-riassorbimento e antiapoptotici sull'osteoclasta maturo. OPG agirebbe come un recettore decoy in competizione con il recettore specifico RANK per prevenire il legame RANKL-RANK.

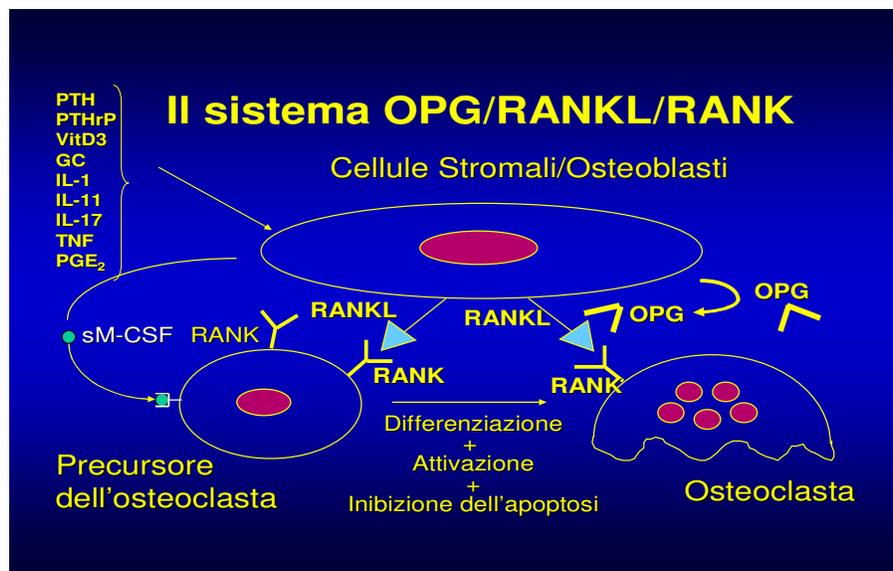


Fig. 2.1.1 *Regolazione sistema OPG/RANKL/RANK*

L'espressione di RANKL sulla membrana osteoblastica è stimolata da alcuni fattori che in condizioni patologiche possono alterare l'equilibrio omeostatico:

- *macrofagi-APC producono IL-1, IL-6 e TNF che stimolano l'espressione di RANKL;*
- *linfociti T-CD4+ rilasciano TNF che stimola l'espressione di RANKL e contribuisce all'attivazione diretta dei precursori degli osteoclasti;*

- *fattori ormonali:*

1. *PTH si lega ad un recettore sugli osteoblasti tramite il quale attiva la produzione di RANKL;*
2. *Estrogeni hanno un'azione inibitoria indiretta sui linfociti T-CD4+, sui macrofagi-APC e diretta sugli osteoblasti stimolando la produzione di OPG;*
3. *Vitamina D;*
4. *Ca ++ introdotto con la dieta.*

Le tre fasi patogenetiche sono legate alle cinque tappe fisiopatologiche ben definite della sinovite reumatoide ed ad ognuna di queste corrisponde uno stadio istopatologico.

STADIO 1

Questa fase iniziale è asintomatica e completamente priva di evidenze istologiche. Si ipotizza che le cellule accessorie o cellule presentanti l'antigene fagocitano e processano l'antigene o l'autoantigene e lo presentano, determinandone l'attivazione, ai linfociti TCD4.

STADIO 2

In questa fase, evidente istologicamente e clinicamente, si apprezza la differenziazione e la proliferazione dei sinoviociti che si organizzano in maniera strutturata denominata "panno sinoviale". Tale nuova struttura, ben presto iperplastica, sviluppa propaggini tali da permettere di parlare di villi sinoviali.

Sono presenti malessere generale e astenia indotti da citochine quali IL-1, TNF α e IL-6, rigidità mattutina, lieve tumefazione e dolorabilità alla digitopressione di alcune piccole articolazioni (mani, polsi, piedi).

STADIO 3

Alla rigidità mattutina si associa il dolore articolare, la tumefazione ed un'accentuazione dell'arrossamento cutaneo.

STADIO 4

In questo stadio il panno sinoviale (tessuto di granulazione) invade la cartilagine ialina articolare, i tendini e l'osso subcondrale determinandone la distruzione mediata da citochine quali IL-1, TN α , IL-11 e IL-6 e indotta da enzimi litici quali le metalloproteinasi.

Si osserva un incremento dei segni di flogosi e una maggiore limitazione funzionale delle articolazioni colpite. E' evidente la riduzione dello spazio articolare dovuta ai processi distruttivi a carico della cartilagine seguiti da segni di osteoporosi periarticolari.

STADIO 5

Il tessuto granulomatoso invade progressivamente la cartilagine e l'osso subcondrale con un'ulteriore perdita di funzione da parte delle singole articolazioni. Notevole è la limitazione ai movimenti attivi e passivi e si assiste allo sviluppo di deformità. Sono frequenti in questo stadio manifestazioni extrarticolari.

QUADRO ANATOMOPATOLOGICO

La malattia colpisce tipicamente le articolazioni diartrodiali caratterizzate dalla presenza della membrana sinoviale. Si rinvengono alterazioni anche a carico dei tendini, borse e tessuto sottocutaneo periarticolare (noduli reumatoidi). Si possono avere, infine, manifestazioni extraarticolari a carico dei vasi, polmoni, cuore, reni, muscoli e nervi che delineano un quadro di malattia grave e una prognosi sfavorevole.

La malattia provoca alterazioni, dapprima, a carico della membrana sinoviale e, solo secondariamente, della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale .

Dal punto di vista istopatologico si possono distinguere tre fasi: una fase iniziale, una intermedia ed una avanzata.

Nella fase iniziale prevalgono le alterazioni della membrana sinoviale, nella fase intermedia alle alterazioni sinoviali si associano iniziali alterazioni a carico della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale e nella fase avanzata predominano le alterazioni cartilaginee e ossee, fino a un completo sconvolgimento della struttura articolare. Nella fase iniziale la sinovite reumatoide è caratterizzata da tre diversi aspetti patologici: essudazione, infiltrazione cellulare e proliferazione. L'essudazione, fenomeno tipico della fase acuta del processo flogistico, comporta l'accumulo di liquidi e proteine nel contesto della sinoviale; l'infiltrazione cellulare è costituita prevalentemente da linfociti e plasmacellule ed è tipico il riscontro da un lato di un numero esiguo di granulociti neutrofili nel tessuto sinoviale e dall'altro di un gran numero di tali cellule nel liquido sinoviale. Il terzo aspetto caratteristico di questa fase della sinovite reumatoide è la proliferazione che avviene a carico dei vasi, delle cellule sinoviali e dei fibroblasti contenuti nello stroma della membrana. I sinoviociti si moltiplicano e si dispongono perpendicolarmente rispetto alle superfici intimali assumendo il tipico aspetto a "palizzata". La proliferazione dei fibroblasti determina la comparsa di nuovi elementi cellulari, circondati da un'abbondante sostanza connettivale. Questo aspetto è stato definito "trasformazione mesenchimale". In questa prima fase la proliferazione è disordinata, mentre in seguito si ha la polarizzazione centripeta, con formazione del tipico panno. Il tessuto sinoviale tende allora a mostrare le caratteristiche di un'iperplasia villosa. I villi si accrescono per l'inglobamento dei depositi di fibrina ricoperti a loro volta da uno strato di sinoviociti. Essi sotto la spinta proliferativa possono andare incontro a necrosi e possono liberarsi nel cavo articolare formando i rice bodies (corpi risiformi), che sono frequenti ma non specifici nell'AR. I fenomeni proliferativi che portano alla formazione del panno sono più marcati al livello del polo vascolare della membrana sinoviale. Il panno sinoviale parte dalle zone marginali della cartilagine e si distende sulla superficie dando origine a fenomeni regressivi e distruttivi. Le prime erosioni cartilaginee compaiono alla periferia a differenza di quanto si verifica nell'osteoartrosi in

cui interessano zone sottoposte a carico. Con l'avanzare della malattia si giunge ad una completa distruzione della cartilagine articolare. Una reazione infiammatoria si rileva anche a livello dell'osso epifisario, con coinvolgimento del midollo osseo e, nei pazienti giovani che non hanno terminato i processi di accrescimento, della cartilagine di coniugazione, con conseguente deficit di sviluppo scheletrico. L'osteite e l'invasione dell'osso subcondrale da parte del panno sinoviale determinano la comparsa di lesioni ossee che si verificano inizialmente in aree in cui l'osso è intrarticolare, ma non coperto da cartilagine (bare areas).

Fenomeni osteolitici che possono dar luogo ad aree pseudocistiche, talvolta di dimensioni anche notevoli, possono presentarsi anche a livello subcondrale.

Assieme al processo osteolitico si osservano neoformazione e rimodellamento osseo. Infine oltre a tutte queste alterazioni vi si presenta anche una perdita di matrice ossea, che deriva dall'immobilità articolare e dall'azione osteopenizzante della PGE2 e della OAF. Nelle fasi tardive della malattia il tessuto di granulazione può formare delle aderenze e talvolta può andare incontro a cicatrizzazione con esito in anchilosi.

I noduli reumatoidi rappresentano una delle lesioni più caratteristiche della malattia, anche se la loro prevalenza è però relativamente bassa. Possono essere superficiali, localizzandosi nel sottocute, nella cute e nelle guaine tendinee; profondi, con localizzazione negli organi interni (cuore, polmoni, reni). Attualmente si ritiene che i noduli si formino in aree sottoposte a traumi a carico di un piccolo vaso, a seguito del quale si ha precipitazione di immunocomplessi contenenti fattore reumatoide che svolgono un'azione attrattiva e successivamente attivante nei confronti di cellule macrofagiche.

Istologicamente il nodulo è costituito da un'area centrale di necrosi fibrinoide cui segue uno o più strati di cellule di forma allungata con nucleo vescicoloso e disposte a palizzata

ed, infine, un tessuto di granulazione notevolmente vascolarizzato ed infiltrato da linfociti e plasmacellule.

Il coinvolgimento dei vasi delinea un quadro di vasculite reumatoide. Esso può interessare venule, arterie di piccolo calibro e dare uno spettro di alterazioni molto ampio : da un'arterite segmentale non necrotizzante a forme di panarterite necrotizzante simili alla panarterite nodosa . Le lesioni vasculitiche interessano soprattutto i nervi periferici, i muscoli e la cute. Tra le altre alterazioni possiamo annoverare quelle a livello cardiaco (pericardite), polmonare (sindrome di Caplan e fibrosi interstiziale) e dei muscoli scheletrici (atrofia muscolare da disuso, miosite).

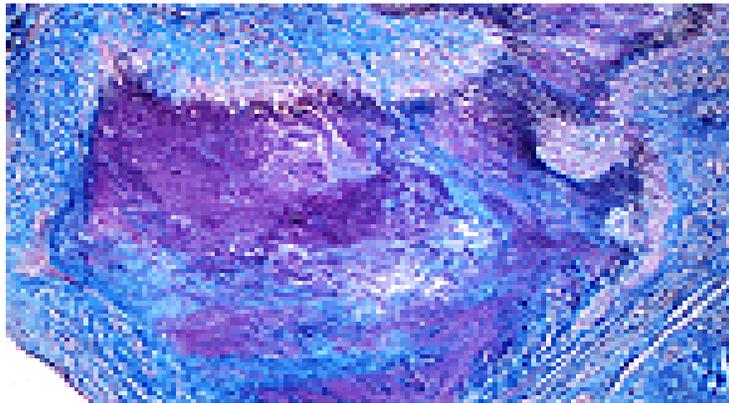


Fig. 2.2.1 nodulo reumatoide con area centrale rosa-violacea che corrisponde alla necrosi fibrinoide delimitata dalla barriera fibroblastica disposta a palizzata e con numerose fibre collagene più esternamente di colore azzurro .Tricromicadi Masson $\times 25$.

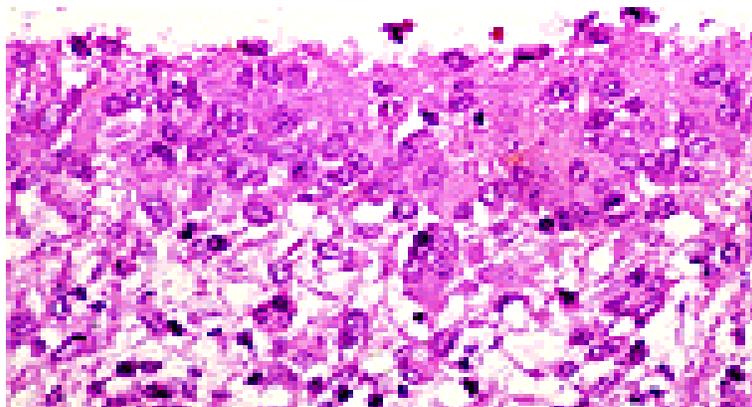


Fig. 2.2.2 proliferazione di cellule sinoviali. ME $\times 500$

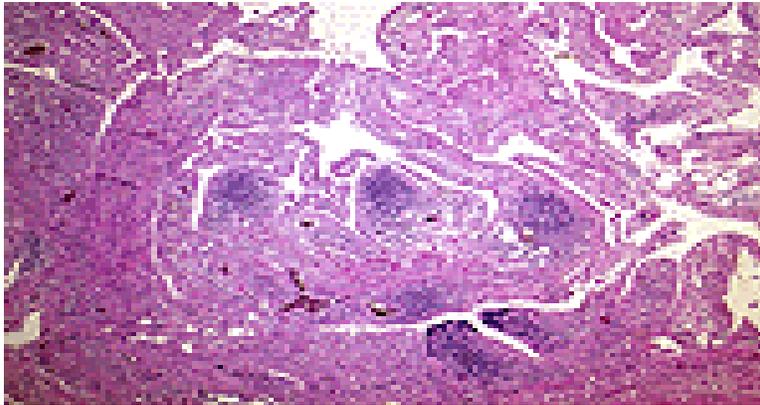


Fig. 2.2.3 sinovia con infiammazione cronica nella sua prima fase con “eminenza villosa”. Si osservano accumuli linfocitari che corrispondono alle zone più scure di alcune eminenze villose. ME x32

QUADRO CLINICO

Le articolazioni colpite nell'AR sono di tipo diartrodiale.*

Sono coinvolte più articolazioni in modo simmetrico a partire da quelle più piccole delle mani e dei piedi per poi estendersi, senza risoluzione del coinvolgimento nelle precedenti sedi, alle articolazioni via via più prossimali degli arti. Infatti l'Artrite Reumatoide è contraddistinta da una poliartrite simmetrica, ad andamento centripeto e a carattere aggiuntivo.

Le articolazioni coinvolte dalla sinovite nell'AR sono le piccole articolazioni delle mani, interfalangee prossimali (IFP) e metacarpofalangee (MCF), e i polsi, seguite dalle metatarsofalangee (MTF) interfalangee prossimali dei piedi, da ginocchia, gomiti, caviglie, spalle, anche, colonna cervicale, temporo-mandibolari (TM) e cricoaritenoidi

Il sintomo principale riferito dal paziente è il dolore, spontaneo e continuo, aumentato dal movimento e dal carico. Frequentemente si riscontra la rigidità articolare, più prolungata dopo lunga inattività e in particolare al mattino, generalmente di lunga durata (almeno un'ora fino a 2-3 ore).

Sin dall'inizio il paziente riferisce debolezza e facile stancabilità nell'esecuzione dei movimenti articolari. Tali sintomi inizialmente sono dovuti alla presenza della sinovite e del versamento articolare che modificano la fisiologia articolare, mentre successivamente conseguono all'ipotrofia muscolare.

*Le articolazioni diartrodiali, denominate anche sinoviali, sono costituite da strutture costanti quali il cavo articolare, occupato da liquido sinoviale o sinovia, che può essere solo virtuale; la membrana sinoviale, che riveste il cavo articolare e tappezza all'interno la capsula articolare rinforzata da legamenti; la cartilagine articolare e l'osso subcondrale.

Di notevole importanza clinica nella fase acuta della malattia è il riscontro della tumefazione articolare causata dal versamento articolare, iperplasia-ipertrofia sinoviale e dall'edema dei tessuti molli periarticolari.

Altri segni della fase acuta sono il rossore e il calore della cute soprastante l'articolazione. Nelle fasi iniziali o di parziale remissione tali segni clinici possono non essere presenti e quindi assumere notevole importanza segni come la dolorabilità evocata dalla digitopressione o dalla mobilizzazione attiva e passiva dell'articolazione. La sinovite, il versamento articolare e la contrattura antalgica conducono a limitazione funzionale, la quale con il progredire delle lesioni si accentua fino ad instaurare deformità articolare e anchilosi.

Le modalità di esordio della malattia sono estremamente variabili.

Nella maggior parte dei casi l'esordio è graduale e insidioso, in altri è acuto e di solito colpisce articolazioni con distribuzione simmetrica (esordio poliarticolare simmetrico) e sono rari i casi in cui interessa una o poche articolazioni (esordio mono- od oligoarticolare). Nei casi ad esordio graduale l'interessamento articolare si presenta inizialmente con artralgie accompagnate o meno da rigidità mattutina di lunga durata (>60 minuti) e solo successivamente con il passare delle settimane e dei mesi si ha una artrite conclamata.

Nei casi ad esordio acuto la flogosi articolare evidenziabile clinicamente è presente fin dall'inizio. In alcuni pazienti le manifestazioni articolari possono essere accompagnate da sintomi sistemici quali febbre, astenia, perdita di peso, mialgie e rash cutanei. Le manifestazioni sistemiche seguono quasi sempre la sinovite. Nelle forme acute l'intervallo di tempo tra le manifestazioni artro- tiche e sistemiche è breve. Le modalità di esordio meno comuni sono palindro- mico e quello simil polimialgia reumatica.

Mani: le mani sono frequentemente coinvolte nella malattia. In particolare sono tipicamente interessate le articolazioni IFP e MCF e tra queste ultime maggior- mente coinvolte la II e III articolazione. Deformità tipiche della malattia sono: le dita "ad asola"(iperflessione con rigidità delle articolazioni IFP e iperestensione delle articolazioni IFD); le dita a "collo di cigno" (iperestensione delle articolazioni IFP e iperflessione delle articolazioni IFD); "il pollice a zeta" (iperflessione della articolazione MCF del I dito e iperestensione della articolazione IF). (fig.2.3.2 e 2.3.3) Di frequente riscontro è l'interessamento del carpo, che è coinvolto globalmente come un'unica articolazione. Quest'ultimo è una delle sedi in cui l'anchilosi fibrosa è più frequente e più precoce. In seguito alla flogosi articolare si instaurano alcune deformità, tra le quali tipica è la deviazione ulnare delle dita "a colpo di vento" caratterizzata dalla lussazione volare delle falangi prossimali sulle ossa metacarpali secondaria alla tumefa- zione delle MCF a livello dorsale e successivo stiramento del tendine estensore e suo scivolamento laterale.(fig.2.3.4)



Fig.2.3.2 Artrite reumatoide in fase cronica trattata con corticosteroidi: sublussazione delle falangi e severa osteopenia.

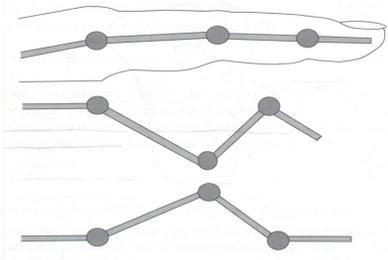


Fig.2.3.3 A) normale; B) Collo di cigno: iperestensione delle IFP ed iperflessione e rigidità della IFD; C) en boutonnière: iperflessione e rigidità della IFP ed iperestensione IFD

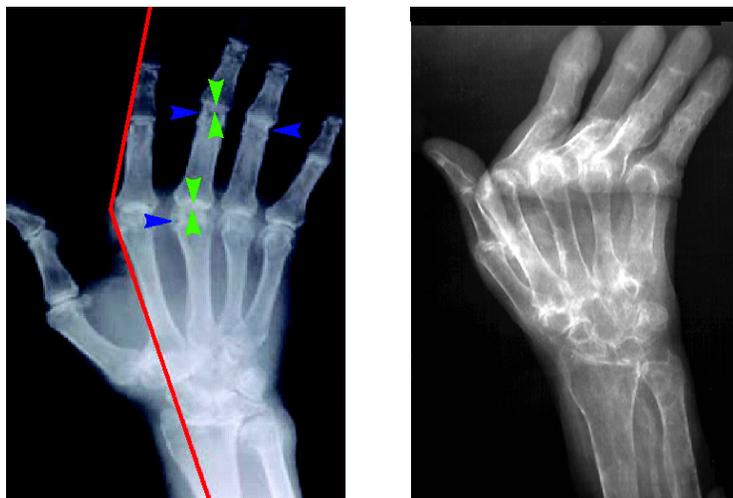


Fig.2.3.4 deviazione ulnare delle dita a colpo di vento

Polsi: più comunemente l'articolazione radioulnocarpica è coinvolta insieme alle articolazioni IFP e MCF. A questo livello si può evidenziare la sublussazione dorsale dell'estremità distale dell'ulna secondaria al rilassamento dello apparato capsuloligamentoso che la tiene vincolata al carpo. Questa condizione nota come sindrome del caput ulnae è responsabile del "segno del tasto di pianoforte", che consiste nella riduzione manuale temporanea di tale sublussazione. Il caput ulnae comporta una dorsalizzazione del tendine estensore del quinto dito che con il tempo può andare incontro a rottura. La mano assume un aspetto "benedicente" come nella paralisi del nervo ulnare. (fig.2.3.5)



fig. 2.3.5 *caput ulnae*

Piedi: le articolazioni più colpite sono le MTF. Il coinvolgimento dell'avampiede si manifesta inizialmente con una metatarsalgia, successivamente con una vera e propria artrite delle articolazioni MTF.

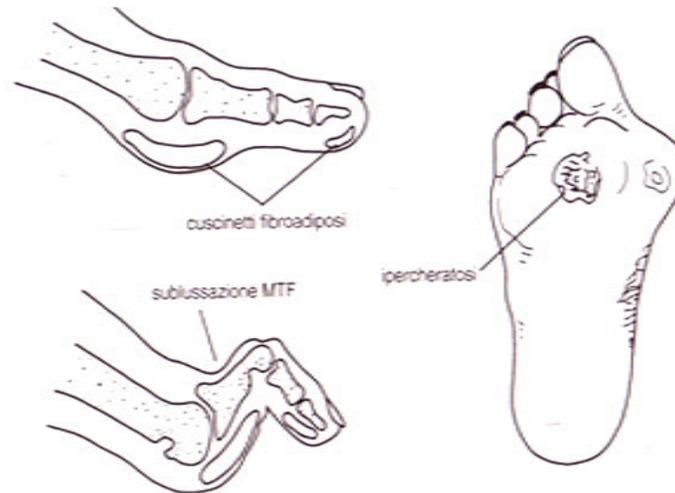


fig. 2.3.6 avampiede reumatoide

Il peso del corpo anziché essere sostenuto solo dalla I e V testa metatarsale come avviene nel piede normale, è sostenuto anche dalla II, III e IV testa metatarsale, in corrispondenza delle quali si determina così un'ipercheratosi e con il tempo si può determinare il crollo dell'arcata plantare traversa. Con il progredire della malattia si può avere una sublussazione plantare delle teste metatarsali, il che peggiora ulteriormente la situazione, in quanto loro rimangono prive del cuscinetto fibroadiposo che ha la funzione di proteggere le articolazioni MTF dall'usura meccanica dovuta al contatto con il suolo.

Si giunge al tipico aspetto "triangolare" dell'avampiede reumatoide dovuto all'associazione della sublussazione metatarsale plantare con il progressivo valgismo dell'alluce. (fig.2.3.6) Inoltre si può avere la deformità delle dita "a martello" caratterizzata da iperestensione delle MTF e flessione delle IF.

L'interessamento del tarso è meno frequente di quello dell'avampiede. La persistente infiammazione delle articolazioni del tarso può determinare un collasso dell'arco longitudinale con conseguente piede piatto.

Di minore frequenza è il coinvolgimento del retropiede e in particolare delle articolazioni sottoastragaliche che si presenta con dolore alla volta plantare e al collo del piede e quindi con difficoltà a camminare su terreni irregolari.

Il coinvolgimento delle articolazioni sottoastragaliche può condurre progressivamente al valgismo del retropiede.

Ginocchio: l'artrite del ginocchio è frequente e precoce. Attraverso l'ispezione e la palpazione dello sfondato sottoquadricipitale sono spesso riconoscibili sia l'ispessimento del panno sinoviale sia il versamento articolare.

L'infiammazione articolare del ginocchio può portare alla lassità dei legamenti collaterali causando deformità articolare in varo o in valgo, mentre quella dei crociati ad instabilità in senso anteroposteriore. In questi pazienti sono di frequente riscontrati cisti sinoviali a livello del cavo popliteo (cisti di Baker), che provocano limitazione funzionale nel movimento di flessoestensione del ginocchio, possono comprimere vasi venosi determinando edemi da stasi agli arti inferiori e possono rompersi nei piani profondi dei muscoli del polpaccio simulando una tromboflebite profonda.

Gomiti: si evidenzia una limitazione dolorosa del movimento di estensione articolare per compromissione delle articolazioni radiomerali e ulnomerali.

Spalle: è presente dolorabilità alla mobilizzazione attiva e passiva e limitazione funzionale.

Articolazioni coxofemorali: si presenta con il tipico dolore inguinale che si irradia al ginocchio o con il dolore alla natica. All'esame obiettivo si evidenzia una precoce compromissione dei movimenti di adduzione e di intra- ed extrarotazione. L'artrite coxofemorale ha un'evoluzione particolarmente sfavorevole conducendo all'anchilosi articolare in pochi anni.

Evenienza rara, ma da considerare, è l'osteonecrosi della testa femorale soprattutto nei pazienti in terapia con steroidi da lunga durata.

Colonna cervicale: si presenta con una sinovite dell'articolazione atlodontoidea che può portare a erosioni del dente dell'epistrofeo, a lassità del legamento del dente ed, infine, ad una sublussazione posteriore e /o craniale del dente con compressione midollare.

Tale sede non rappresenta una localizzazione frequente nell'AR dell'adulto, ma risulta molto grave in quanto le lussazioni che ne derivano conducono a gravi complicanze di tipo neurologico. La lussazione atlo-assiale anteriore è la più frequente (20- 25% dei soggetti ospedalizzati) ed è dovuta ad interessamento flogistico del legamento trasverso che mantiene i rapporti tra il dente dell'epistrofeo e arco anteriore dell'atlante. La lussazione verticale, associata spesso a quella atlo-assiale anteriore, determina compressione bulbare per la riduzione in altezza delle masse dell'atlante, conseguente "discesa" del cranio ed impegno del dente dell'epistrofeo nel forame occipitale. La lussazione laterale e quella posteriore sono meno frequenti e conseguono a gravi fenomeni erosivi rispettivamente delle masse laterali dell'atlante e del dente dell'epistrofeo. Molto raro è l'interessamento cervicale al di sotto dell'atlante e dell'epistrofeo.

Altre articolazioni: pur meno evidente rispetto ad altre localizzazioni è spesso sede di sinovite le articolazioni temporomandibolari, cricoaritenoidee, manubriosternale, sternoclaveari, sinfisi pubica e la porzione diartrodiale delle sacroiliache.

Manifestazioni periarticolari

Le tenosinoviti rappresentano in alcuni casi il primo sintomo della malattia manifestandosi con dolore e dolorabilità al movimento.

All'esame obiettivo si può apprezzare tumefazione più o meno circoscritta lungo il decorso dei tendini interessati. Nelle mani il processo infiammatorio colpisce i tendini estensori delle dita, l'estensore lungo del pollice e dei flessori delle dita; questa ultima localizzazione può portare al tipico "dito a scatto" o se i tendini sono coinvolti nel tratto che attraversa il canale del carpo, a un'irritazione del nervo mediano (sindrome del tunnel carpale).

A livello del polso possono essere coinvolti l'estensore ulnare del carpo, l'estensore radiale e i flessori ulnare e radiale del carpo. Altre strutture tendinee coinvolte sono la cuffia dei rotatori della spalla, il tendine tibiale posteriore, peroneale e achilleo del piede. I noduli reumatoidi possono causare alterazioni della funzione articolare a livello delle guaine tendinee, impedendo il normale scivolamento del tendine all'interno della guaina tendinea. Frequente sono inoltre manifestazioni quali borsite olecranica, sottoacromiale e trocanterica.

Manifestazioni extraarticolari

Manifestazioni extra-articolari	
OSTEOPOROSI	iuxtarticolare, generalizzata
MUSCOLI	miopatia da AR e cortisonica
CUTE	noduli reumatoidi, vasculite
SISTEMA NERVOSO	polineuropatia, s. intrappolamento
RENE	nefrotossicità amiloidosi
APP. RESPIRATORIO	pleurite, polm interstiziale o nodulare
APP. CARDIOVASCOLARE	pericardite, S. di Raynaud
OCCHIO	cheratocongiuntivite secca, uveite, episclerite glaucoma
APP. LINFODONALE	Linfadenopatia

Tab 2.1 manifestazioni extraarticolari

Si possono distinguere in quattro gruppi.

Il primo gruppo comprende le sierositi, i noduli e le vasculiti cioè i disturbi del processo reumatoide localizzati in sedi diverse dalle articolazioni.

I noduli reumatoidi presentano una frequenza bassa, ma devono essere ricercati perché indicano una prognosi sfavorevole. Il secondo gruppo comprende le complicanze della malattia quali l'amiloidosi e l'osteoporosi.

Il terzo gruppo è rappresentato dalle sindromi associate all'AR quali la sindrome secca e l'alveolite fibrosante.

Il quarto gruppo racchiude le complicanze della terapia.

Cute: noduli reumatoidi e vasculite.

I noduli possono essere sottocutanei o intracutanei.

I primi sono più frequenti e si formano nelle zone sottoposte a maggiore pressione quali la superficie estensoria dei gomiti e degli avambracci e, nelle persone allettate, il sacro e la nuca. Sono di consistenza duro elastica e non vanno incontro ad ulcerazione. I noduli intracutanei si formano nella cute delle dita delle mani.

Raramente si ha una vasculite cutanea che si presenta con microinfarti periungueali, porpora e altri tipi di rash e ulcere cutanee.

Sistema muscolare: astenia può essere secondaria ad ipotrofia per prolungata immobilizzazione articolare oppure a miopatia da corticosteroidi presente nei pazienti in terapia prolungata con steroidi. Rare le miositi.

Sistema nervoso: frequenti sono le sindromi da intrappolamento e le neuropatie sensitive distali. Queste ultime sono determinate da un processo vasculitico a carico dei vasa nervorum scarsamente evolutivo.

Importante e non da sottovalutare è l'aspetto psicologico.

Il paziente con AR nutre scarsa fiducia in se stesso; ciò è determinato soprattutto dalla ridotta capacità di movimento sul lavoro e dalla consapevolezza della progressiva perdita della propria indipendenza.

Ossa: la più frequente manifestazione è l'osteoporosi che può essere di due tipi o iuxarticolare dovuta alla sinovite o diffusa per ridotta attività fisica e prolungato uso di corticosteroidi.

Tale condizione espone ad un elevato rischio di fratture e quindi complica il decorso della malattia.

Apparato cardiocircolatorio: è piuttosto raro sul piano clinico.

Nei pochi casi in cui si può avere una pericardite sintomatica in forma acuta si evidenzia un liquido pericardico con caratteri simili a quelli del liquido sinoviale infiammatorio, con un numero elevato di globuli bianchi, bassa concentrazione di glucosio, presenza di fattore reumatoide e immunocomplessi e deficit di complemento.

Rare sono le lesioni endocardiche per la presenza in tale sede di noduli reumatoidi e miocardiche per un processo vasculitico.

Apparato respiratorio: è raro dal punto di vista clinico ed ha le stesse caratteristiche del versamento pericardico. Nel contesto del parenchima polmonare si possono riscontrare uno o più noduli reumatoidi che determinano una pneumopatia nodulare solitamente asintomatica.

Una forma particolare di pneumopatia nodulare è la Sindrome di Caplan caratterizzata da noduli multipli, più grandi di quelli reumatoidi e che vanno incontro ad escavazione.

Tale sindrome si associa alla positività del fattore reumatoide.

Un terzo dei pazienti ha una forma lieve di fibrosi polmonare, mentre la forma severa è rara ma particolarmente temibile perché causa ipertensione polmonare e ha una cattiva prognosi. Il metotrexate può indurre fibrosi polmonare.

Apparato urogenitale: è dovuto alla vasculite reumatoide o all'amiloidosi, ma sono piuttosto rare.

L'amiloidosi renale si presenta con proteinuria, sindrome renale, insufficienza renale cronica.

Risulta molto più frequente il coinvolgimento iatrogeno dovuto all'uso di uno o più farmaci nefrotossici comunemente abusati nel trattamento dell'AR.

Apparato gastrointestinale: è per lo più di tipo iatrogeno dovuto all'uso di farmaci quali i FANS o gli immunosoppressori; i primi possono provocare gastrite erosiva, ulcera gastrica ed esofagite da reflusso, i secondi epatopatia da farmaci. La xerostomia è dovuta all'interessamento delle ghiandole salivari e può considerarsi sindrome associata all'AR.

Interessamento oculare: si manifesta con xeroftalmia e cheratocongiuntivite secca che fanno parte insieme alla xerostomia della sindrome di Sjögren; con episclerite e sclerite meno comuni.

L'episclerite è un'infiammazione superficiale della sclera che si risolve spontaneamente, mentre la sclerite è un'infiammazione profonda dovuta a vasculite e sintomatica (intenso dolore, lacrimazione e fotofobia).

Talvolta i noduli reumatoidi possono andare incontro a necrosi dando il quadro della sclerite nodulare o possono organizzarsi in granulomi determinando un assottigliamento della sclera che divenendo trasparente lascia intravedere il colore scuro della corioide sottostante.

Milza e linfonodi: sono piuttosto comuni una modica splenomegalia e linfadenopatia nell'Artrite Reumatoide. Tali manifestazioni, quando dominano il quadro clinico della malattia, configurano il morbo di Still dell'adulto o Sindrome di Felty.

CAPITOLO 3

ESAMI DIAGNOSTICI

La diagnosi di AR non comporta particolari difficoltà nelle fasi avanzate, quando le alterazioni articolari cliniche e radiologiche risultano essere evidenti.

Più difficile è la diagnosi nelle fasi iniziali, in quanto le alterazioni sono aspecifiche e simili a quelle presenti in altre malattie infiammatorie articolari o sistemiche. Per l'AR sono stati elaborati dall'American Rheumatism Association alcuni criteri classificativi, erroneamente utilizzati come strumento diagnostico, ma che servono a facilitare la selezione dei pazienti cui è stata già posta diagnosi di AR nell'ambito della ricerca clinica (tab.3.1)



Criteri classificativi ACR

- RIGIDITA' MATTUTINA (di almeno 1 ora)
- ARTRITE di 3 o PIU' AREE ARTICOLARI (mani, polsi, piedi e ginocchia)
- ARTRITE ALLE ARTICOLAZIONI delle MANI
- ARTRITE SIMMETRICA (simmetria non assoluta per IFP, MCF e MTF)
- NODULI REUMATOIDI
- FATTORE REUMATOIDE SIERICO
- SEGNI RADIOGRAFICI (erosioni o sicura osteoporosi localizzata, o più marcata, in sede vicina alle articolazioni interessate)

La soddisfazione di almeno 4 di questi criteri comporta la possibilità di una diagnosi con una sensibilità del 91,2% ed una specificità del 89,3%

Tab. 3.1 criteri classificativi ACR

La diagnosi clinica di artrite reumatoide viene posta prendendo in considerazione tali parametri:

- Dati anamnestici
- N° articolazioni tumefatte (28)
- N° articolazioni dolenti (28)
- Durata della rigidità mattutina
- Presenza di noduli reumatoidi
- Indice di Ritchie*
- VAS (Valutazione dell'attività di malattia)
- HAQ (Questionario sullo stato funzionale)
- SF36 (Questionario sulla qualità di vita)

Una volta posta diagnosi di artrite reumatoide bisogna monitorare il paziente nel tempo per verificare il miglioramento o il peggioramento del decorso e l'efficacia della terapia.

* indice di Ritchie: esamina 53 articolazioni, mediante l'utilizzo di un "grading system", per valutare la presenza di dolorabilità alla pressione o di dolore alla mobilizzazione.

Le articolazioni vengono valutate mediante il ricorso ad una scala ordinale compresa fra 0 e 3, dove:

0 = non dolente;

1 = dolente;

2 = dolente e reattivo alla palpazione;

3 = dolente reattivo e ritratto alla palpazione

I parametri usati sono:

- a. Questionario della capacità funzionale (HAQ).
- b. Conteggio delle articolazioni dolenti e di quelle tumefatte (28 sedi considerate).
- c. Rigidità mattutina (espressa in minuti).
- d. VAS (scala visuale-analogica del dolore).
- e. Punteggio del giudizio globale sullo stato di salute espresso dal paziente
- f. Punteggio del giudizio globale sullo stato di salute espresso dal reumatologo.

Infine, ma non di minore importanza, è la valutazione di un eventuale coinvolgimento di organi, apparati e sistemi extra-articolari durante il decorso della patologia.

L'Artrite Reumatoide si definisce in remissione mediante la presenza di 5 criteri ACR di remissione (tab.3.2) per almeno 2 mesi e in assenza delle seguenti manifestazioni: vasculite, pericardite, pleurite, neurite, recente perdita di peso e /o febbre (queste ultime di natura non accertata).

Criteri ACR per la definizione di remissione dell'artrite reumatoide	
-	Rigidità mattutina
-	Assenza di astenia
-	Assenza di dolore articolare
-	Assenza di dolorabilità o di dolore al movimento articolare
-	Assenza di tumefazione articolare e/o tendinea
-	Ves

tab 3.2 criteri ACR di remissione dell'artrite reumatoide

Gli esami di laboratorio sono di supporto alla clinica nel confermare un sospetto di Artrite Reumatoide. Le indagini richieste indagano l'aspetto flogistico e immunologico della malattia. La flogosi si può presentare con un quadro di anemia normocitica e normocromica di grado moderato (25-50% dei pazienti) causata da una riduzione della vita

media degli eritrociti e da un'eritropoiesi insufficiente a compensare tale perdita. L'eritropoiesi insufficiente può essere dovuta ad una eritropoiesi inefficace, una ridotta secrezione di eritropoietina in risposta all'anemia e un'inibizione della crescita delle cellule eritroidi progenitrici ad opera di citochine come l'IL-1 e il TNF.

Di solito l'anemia è accompagnata da un incremento della ferritina, tipico delle malattie croniche e da un alterato metabolismo del ferro evidente dai ridotti valori di sideremia, TIBC e della transferrina.

I globuli bianchi sono in genere nel range di normalità. Talvolta si rileva una leucopenia secondaria all'uso di farmaci immunosoppressori. Utile per la diagnosi, ma soprattutto per il monitoraggio dell'attività della malattia e dell'efficacia della terapia, è la determinazione degli indici bioumorali di flogosi: VES, proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno, α 2-globuline, α 1-glicoproteina. Nelle fasi di attività della malattia si ha un aumento di tali indici che si riducono fino a normalizzarsi nelle fasi di remissione spontanea o indotta dalla terapia. Gli esami immunologici da effettuare nell'AR sono una serie di autoanticorpi, il più noto è il FR. Con i test comunemente utilizzati è possibile dimostrare la presenza di FR nell'80% dei casi di AR. In base alla presenza o all'assenza di questi anticorpi si sono definiti due subset di malattia: AR sieropositiva e l'AR sieronegativa. La forma sieropositiva presenta una maggiore aggressività della sieronegativa ed un più frequente interessamento viscerale. Si può riscontrare una positività del fattore reumatoide in molte patologie reumatologiche diverse dall'artrite reumatoide, in alcune malattie infettive ed in altre condizioni.

(fig. 3.1.1)

Nel 25-50% dei casi di AR si può riscontrare un'ANA positività, a basso titolo e senza specificità antigeniche suggerendo la possibilità di una sindrome di Sjögren o di una sindrome da sovrapposizione con altre connettiviti.

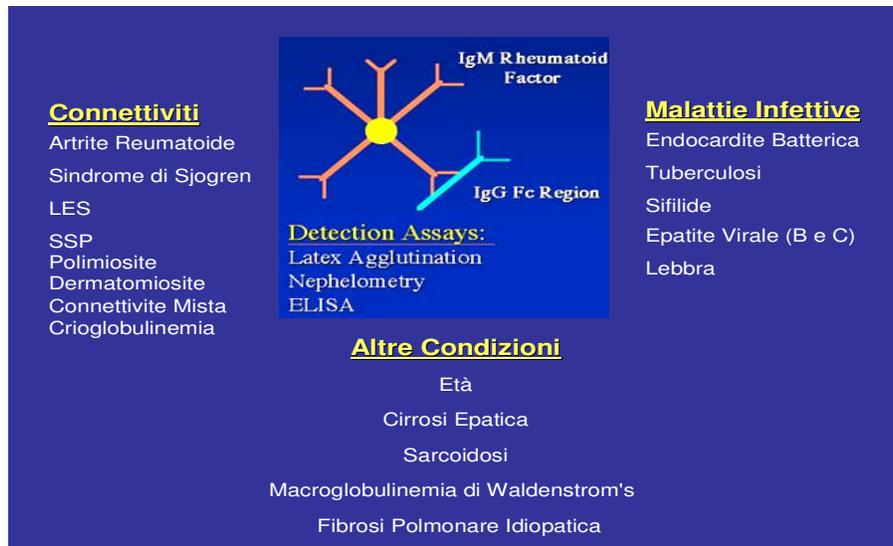


fig. 3.1.1 malattie in cui è possibile osservare un aumento del fattore reumatoide

*Gli ANA sono immunoglobuline specifiche per antigeni "self" contenuti nei nuclei cellulari. Sono autoanticorpi non organo specifici che si possono ritrovare in numerose affezioni non reumatologiche ed anche a basso titolo in soggetti sani

Per una conferma alla diagnosi di AR vengono richiesti gli anticorpi anticitrullina detti anti-CCP (anti cycle citrullinate peptide) che hanno un elevato valore predittivo. La citrullina è il bersaglio amminoacidico della filigrina che è un antigene riconosciuto dagli anticorpi anticitrullina e fattori antiperinucleari [4] e una specificità superiore al fattore reumatoide [3]. Questi anticorpi compaiono molto precocemente, anche 10 anni prima dell'esordio della malattia, anticipando il danno erosivo, oppure pochi mesi prima [5, 6].

Non è ancora noto ciò che avviene in questo intervallo temporale. Secondo alcuni autori tali anticorpi possono predire solo un'AR sieropositiva[7] Sembrerebbe che la produzione di Fattore reumatoide IgM e di anti-CCP in corso di AR segua processi regolati diversamente e che siano diversamente inibiti da diversi farmaci biologici. La definizione e il monitoraggio del profilo autoanticorpale potrebbe costituire elemento

determinante nella scelta di un trattamento biologico mirato. Alcuni autori hanno evidenziato che l'Adalimumab è uno dei farmaci biologici in grado di ridurre i livelli sierici sia di fattore reumatoide sia di anticorpi anticitrullina. [8]

Il riscontro di valori aumentati di immunocomplessi circolanti e ridotti delle frazioni del complemento inducono a sospettare una vasculite reumatoide, evenienza questa particolarmente preoccupante. Di scarsa importanza diagnostica, soprattutto per l'inquadramento delle forme mono-oligoarticolari di AR, è l'esame del liquido sinoviale. Nei pazienti con AR il liquido sinoviale si presenterà torbido, poco viscoso con un aumento della concentrazione di proteine, una riduzione del glucosio e un aumento dei leucociti soprattutto dei neutrofili.

I principali elementi cellulari sono rappresentati dai ragociti, cellule polinucleate o macrofagi. Data la similitudine dei caratteri del liquido sinoviale in questa ed altre patologie e, soprattutto, la disponibilità diagnostica di mezzi meno invasivi tale indagine sta diventando desueta.

Tra gli esami strumentali l'esame radiologico convenzionale è senza dubbio il più importante. Esso può essere utilizzato per indagare tutte le articolazioni interessate dal processo morboso.

Nelle fasi precoci di malattia le alterazioni radiografiche rilevate sono aspecifiche (tumefazione delle parti molli periarticolari e l'osteoporosi iuxtarticolare). In una fase successiva si rilevano erosioni marginali: alterazioni radiologiche più specifiche dell'AR. Esse compaiono dapprima in sede marginale a livello delle bare areas, successivamente si stendono e alterano il profilo dei capi articolari. La riduzione dello spessore della cartilagine articolare, uniforme e non limitata alle zone di carico come nell'osteoporosi, determina la riduzione dell'interlinea articolare. Nello stadio avanzato è possibile apprezzare osteoporosi diffusa e marcata, scomparsa delle rime articolari, erosioni con comparsa di geodi. Per lo studio radiologico delle mani e

dei polsi, oltre alla tecnica standard, è possibile utilizzare la tecnica a bassa tensione, che infatti si è dimostrata più sensibile alla tecnica standard nel dimostrare le tumefazioni delle parti molli periarticolari e le erosioni iniziali, utile quindi nelle fasi precoci e nel monitoraggio della malattia. L'ecografia si è dimostrata molto utile per indagare le lesioni pararticolari e in particolare le cisti poplitee; consente una valutazione rapida ed accurata dello impegno dei tessuti molli nelle malattie reumatiche. L'ecografia con tecnica power Doppler e sonde ad elevata risoluzione può rivelare la presenza di minime alterazioni morfo-strutturali e di perfusione tissutale e presenta pertanto un potenziale di rilevante interesse nel monitoraggio dell'attività di malattia.

Secondo alcuni autori essa può essere usata per porre diagnosi iniziale di AR; ciò è favorito dal suo basso costo [9] ma, essendo tale metodica operatore dipendente, perché essa sia realmente una valida alternativa alla radiografia convenzionale, è necessario che questo ultimo abbia esperienza nel campo dell'ecografia articolare.

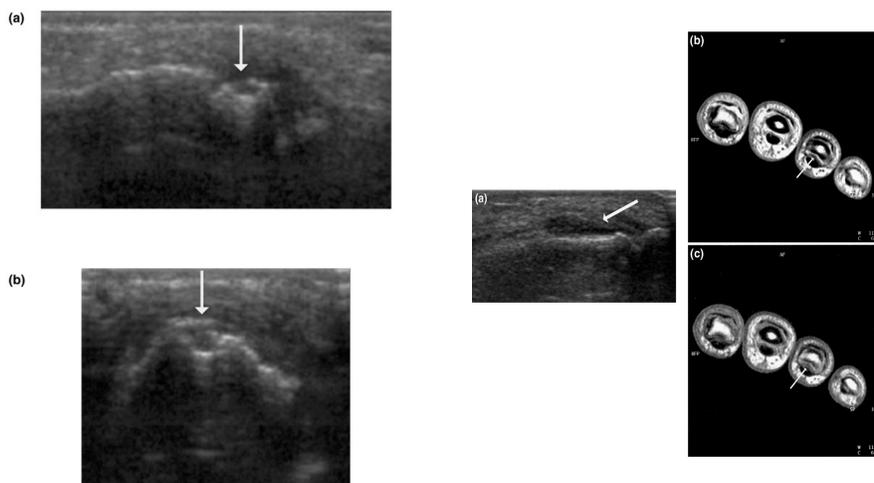


Fig. 3.1.2 Segni di distruzione all'ultrasonografia nella quarta articolazione interfalangea prossimale: RA precoce. MRI e radiografia convenzionale non rivelarono alcun segno di distruzione nell'articolazione. (sulla sinistra) Segni di sinovite all'ultrasonografia e alla MRI nella quarta articolazione interfalangea prossimale: RA precoce. Le frecce indicano una area con sinovite. (sulla destra)

Un altro esame che comunemente viene effettuato è la scintigrafia ossea, la quale permette di visualizzare le lesioni attive e le lesioni osteoarticolari in fase iniziale. Si può utilizzare la scintigrafia tradizionale (o statica) di tipo segmentario, o quella dinamica (sequenziale) che va a studiare la vascolarizzazione di un determinato distretto. Essa presenta elevata sensibilità diagnostica essendo in grado di riconoscere alterazioni del metabolismo osseo distrettuale in fase pre-radiologica [10]. Infatti, perchè una lesione ossea possa essere evidenziata con un esame radiologico tradizionale, è necessaria una riduzione del contenuto di calcio superiore al 35-40%, mentre perchè sia evidenziabile con un esame scintigrafico, è sufficiente una modesta variazione (ca. 2%). E' però evidente che la metodica è poco specifica, poichè qualunque patologia in grado di indurre un aumento dell'attività osteoblastica provoca un'iperconcentrazione del radiofarmaco. In definitiva può riconoscere la malattia in fase attiva prima della comparsa dei sintomi. Il quadro scintigrafico è caratterizzato da: iperattività in fase di perfusione di "pool ematico" (espressione dello stato flogistico); netta iperconcentrazione del radiofarmaco nella fase tardiva, prevalentemente in corrispondenza di mani, piedi, ginocchia, colonna cervicale; nelle mani sono interessate soprattutto le articolazioni metacarpo-falangee e le interfalangee prossimali (ved.fig. 3.1.3). Secondo alcuni autori la scintigrafia sovrastima l'infiammazione articolare non per un'elevata sensibilità ma per la caratteristica intrinseca della metodica. Tale conclusione è sostenuta dalla mancata correlazione della positività scintigrafica con indici infiammatori a differenza dell'evidenza clinica.[11]

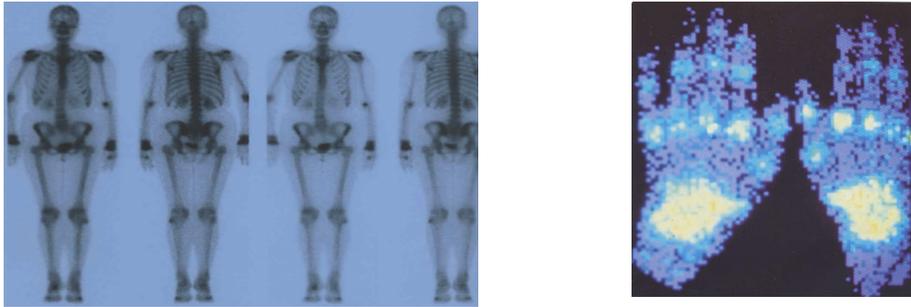


Fig. 3.1.3 scintigrafia total body con dettaglio delle mani: aree di ipercaptazione del radiocomposto

La TAC (fig. 3.1.5) e la RMN (fig. 3.1.4) dimostrano le alterazioni articolari e sono indicate nello studio di particolari segmenti come per esempio le articolazioni coxofemorali e il tratto cervicale per il quale la sola valutazione radiologica e' insufficiente poiché non consente una corretta identificazione del rischio di complicanze neurologiche. La TC è superiore alla RM nell'identificazione delle più fini alterazioni ossee (erosioni); la RM consente, invece, una migliore visualizzazione del tessuto flogistico, del grado di compressione da esso esercitata su bulbo e midollo, degli effetti a carico del tessuto nervoso (sofferenza midollare, aree di mielomalacia). Alcuni autori hanno evidenziato la capacità della RMN di rilevare più precocemente le erosioni ossee a livello delle MCF o del polso di circa un anno rispetto all'indagine radiografica [12].

Infine la RMN permette di fare diagnosi di AR e di iniziare il suo trattamento più precocemente grazie anche all'uso di mezzo di contrasto che incrementa la sensibilità nell'evidenziare erosioni, proliferazioni sinoviali, versamenti, cisti, tenosinoviti ed edema midollare. [13]

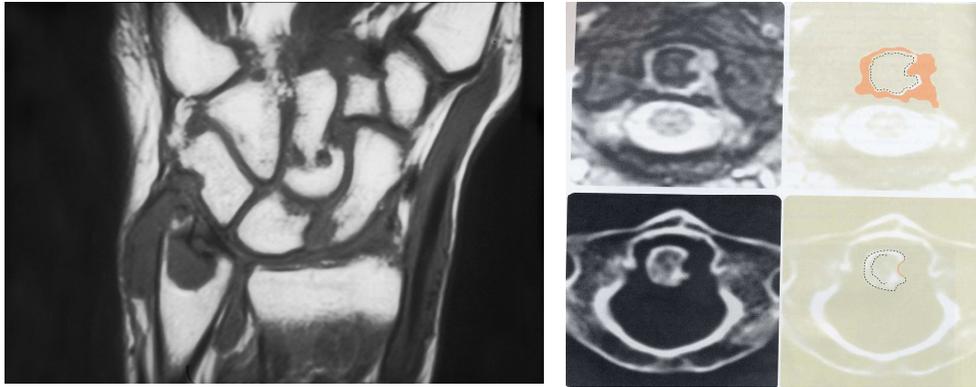


Fig.3.1.4 *Erosione ossea del dente dell'epistrofeo*

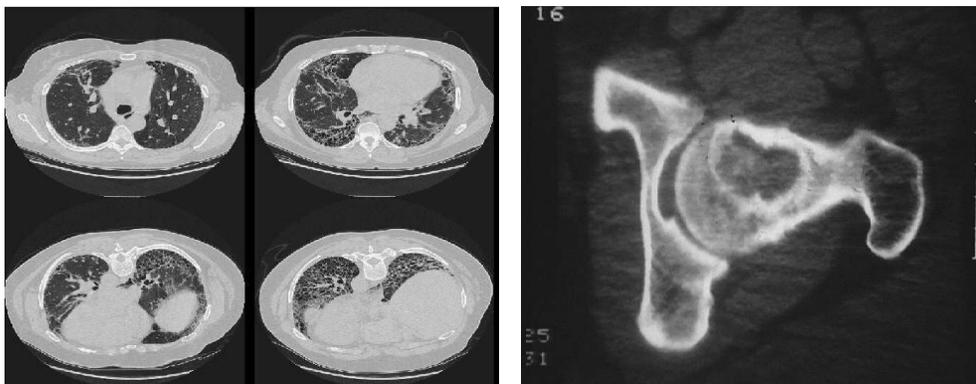


Fig. 3.1.5 *Fibrosi interstiziale diffusa; Necrosi testa del femore*

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'artrite Reumatoide deve essere differenziata dalle altre malattie reumatiche soprattutto nelle fasi iniziali. Si differenzia dalle artriti sieronegative (artrite psoriasica e reattiva) e dalla spondilite anchilosante che presentano un interessamento articolare asimmetrico, un coinvolgimento delle sacroiliache e manifestazioni extrarticolari tipiche della malattia (impegno mucocutaneo, intestinale, uretrale, oculare); dalla polimialgia reumatica che si manifesta con dolore muscolare intenso, continuo a livello del cingolo scapolare e pelvico e del tronco, esacerbato dai tentativi di movimento e accompagnato da spiccata e persistente rigidità con limitazione funzionale per i movimenti globali, non i più fini come nell'Artrite Reumatoide, e risulta conservata la forza muscolare.

In presenza dei primi sintomi la diagnosi differenziale deve essere condotta anche con le connettiviti sistemiche dalle quali l'artrite reumatoide si differenzia per la negatività degli autoanticorpi specifici di ogni forma.

Infine l'Artrite Reumatoide si può distinguere dalle artriti da microcristalli mediante l'uricemia, lo studio del liquido sinoviale e la ricerca dei tipici cristalli.

Si differenzia dalle osteoartriti delle mani per l'assenza degli indici di flogosi (VES e PCR) e autoimmunitari (fattore reumatoide) e poiché in queste ultime sono colpite le IFD (noduli di Heberden) e le IFP (noduli di Bouchard) e non come nell'Artrite Reumatoide le IFP e le MCF e i polsi. Le articolazioni interessate sono in genere tumefatte, calde e dolenti, ma poco arrossate; il dolore è presente non solo durante il movimento, ma, a differenza dell'artrosi, si avverte anche a riposo e di notte; al risveglio le articolazioni sono rigide. La rigidità è più severa dell'impaccio lamentato da chi soffre d'artrosi: al mattino occorre almeno un'ora per la ripresa funzionale.

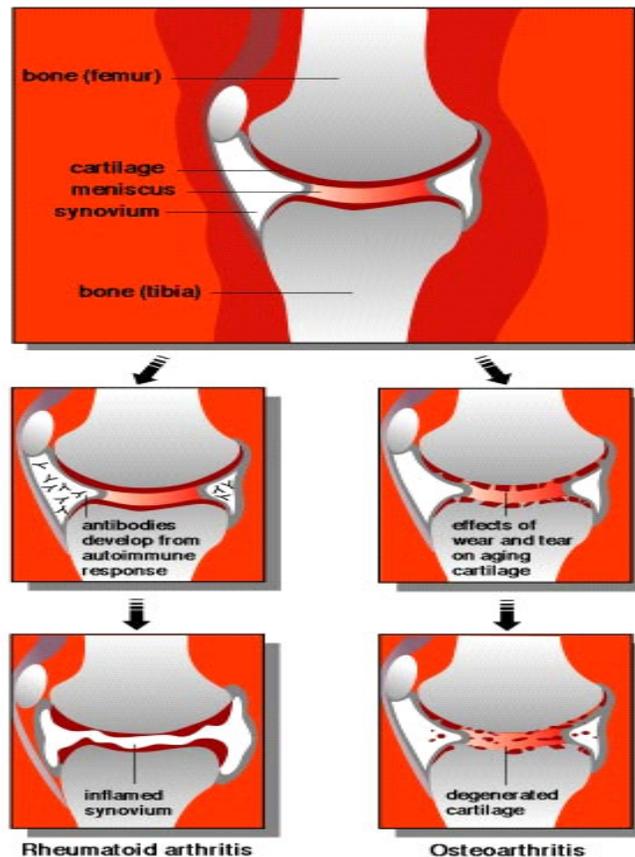


Fig.3.1.6 differenza tra danno artritico e artrosico

PROGNOSI DELL'ARTRITE REUMATOIDE

La prognosi quoad valetudinem è severa. Nell'80% dei pazienti si evidenziano radiologicamente erosioni articolari dopo circa un anno di malattia e dopo dieci anni il 50% dei pazienti non può svolgere alcuna attività lavorativa per una grave compromissione della funzione articolare.

La prognosi quoad vitam non è severa, ma si è dimostrata una minore sopravvivenza dei pazienti con AR rispetto ai soggetti di pari età e sesso.

La mortalità nella AR può essere attribuita direttamente alla malattia o alle sue complicanze.

Nel primo caso è causata dalla vasculite reumatoide, amiloidosi e pneumopatia reumatoide.

Nel secondo caso è dovuta a malattie cardiovascolari, neoplasie, infezioni, malattie renali e gastrointestinali.

Per quanto concerne l'incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti con AR è stato dimostrato che questo è dovuto ad uno sfavorevole profilo lipidico per cui è importante non trascurare il management dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari. [14] Secondo alcuni autori l'incremento della mortalità legata alle infezioni e alle complicanze della amiloidosi sistemica è strettamente correlato al trattamento con glucocorticoidi e soprattutto ad una durata di questo superiore ai dieci anni[15]. Un importante studio ha dimostrato che, nonostante la notevole efficacia della terapia con anti-TNF α nel controllare i sintomi della malattia e la sua progressione, è necessario non sottovalutare il potenziale rischio infettivo batterico, risultato da due a quattro volte superiore con farmaci biologici rispetto alle terapie tradizionali soprattutto all'inizio del trattamento e quindi di tenere sotto controllo i segni di infezione già dalla prima somministrazione. Tale studio, inoltre, ha evidenziato che la principale infezione batterica è quella da *Pneumoniae* e che il rischio di infezione associato alla somministrazione di 10 mg /gg di prednisone è lo stesso di quello associato agli antagonisti del TNF. [16]

CAPITOLO 4

LA TERAPIA DELLA ARTRITE REUMATOIDE

La terapia del paziente affetto da AR, ad oggi, si pone i seguenti obiettivi:

abolire o attenuare l'infiammazione articolare e la sintomatologia dolorosa;

rallentare l'evoluzione e la progressione della malattia;

recuperare le funzioni articolari;

prevenire o limitare lo sviluppo delle deformità articolari;

correggere o attenuare l'entità delle deformità attraverso la terapia chirurgica una volta che si sono instaurate.

Il raggiungimento di tali obiettivi richiede interventi specifici per ogni singolo paziente e adeguati alla fase clinica della malattia. Pertanto, è necessario fornire anche un sostegno psicologico al paziente informandolo sulla natura e sul decorso della malattia in modo da consentirgli di partecipare quale parte attiva alle proprie cure. Il trattamento del paziente affetto da AR si basa sulla terapia farmacologica e riabilitativa ed eventualmente sulla terapia chirurgica. Le diverse fasi in cui il paziente viene trattato farmacologicamente, con la terapia riabilitativa o chirurgica seguono principi ben precisi di opportunità in relazione al rapporto costo-beneficio, devono avvenire sotto stretto controllo dello specialista reumatologo che detta i tempi dei vari interventi.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Essa può essere distinta in sistemica e locale. La terapia sistemica si attua con i farmaci sintomatici, FANS e cortisonici che hanno un effetto rapido, ma limitato nel tempo, e con i farmaci di fondo che vanno a modificare la storia naturale della malattia. I FANS vengono impiegati per primi nell'AR. Essi agiscono bloccando la ciclo-ossigenasi, inibendo la sintesi delle prostaglandine nei tessuti interessati dal processo infiammatorio, ma a dosi

convenzionali influiscono poco sul rilascio delle citochine. Perciò, se da un lato i FANS sono in grado di alleviare i sintomi della infiammazione sinoviale, dall'altro 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.

La recente introduzione dei COX-2 inibitori ha fornito dei farmaci con notevole efficacia antiflogistica, ma con minori effetti collaterali sull'apparato gastrointestinale e sulla funzionalità renale.

Questi farmaci inibiscono la COX-2 (forma inducibile dell'enzima) che in risposta a stimoli flogogeni è responsabile della sintesi delle prostaglandine pro-infiammatorie e non hanno alcuna azione inibitoria sulla COX-1 costitutiva che determina la sintesi delle prostaglandine fisiologiche, le quali proteggono il tratto gastrointestinale e mantengono la normale funzionalità renale e piastrinica.

I COX-2 inibitori possono essere di due tipi:

- parzialmente selettivi (meloxicam, l'etodolac, nimesulide)
- selettivi o Coxib (etoricoxib, celecoxib).

Negli ultimi anni sono emersi dati che indicano un possibile aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso dei COX-2 inibitori (COXIB). Attualmente tutti i Coxib sono controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica e/o ictus e solo l'etoricoxib non può essere assunto dai pazienti con ipertensione non controllata. E' raccomandata cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per malattia cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo di sigaretta) e nei pazienti con arteriopatia periferica.

I corticosteroidi sopprimono le citochine e la risposta della fase acuta, ma consentono di ottenere un miglioramento più rapido dei sintomi e dei segni della sinovite. Si dà preferenza a preparati a durata d'azione intermedia che devono essere somministrati in un'unica dose al mattino.

Tra questi citiamo il Prednisone e il Metilprednisolone.

I principali effetti collaterali dei corticosteroidi si verificano a seguito di dosaggi superiori a 7,5-10 mg/die di prednisone per lunghi periodi e sono: Sindrome di Cushing iatrogena, iperglicemia, intolleranza glucidica, diabete mellito, osteoporosi, necrosi asettica della testa del femore e dell'omero, miopatia steroidea (dosaggi >25-30 mg /die di prednisone) reversibile alla sospensione dello steroide, rallentata guarigione delle ferite, soppressione delle risposte cellulo-mediate, neutrofilia, monocitopenia, linfopenia, aumentata suscettibilità alle infezioni, ipertensione arteriosa, ulcera peptica, pancreatite, glaucoma, cataratta sottocapsulare posteriore, convulsioni, psicosi, ipertensione endocrinica benigna.

Abbiamo poi i "farmaci antireumatici che modificano la malattia" (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD); questi farmaci (Metotrexate, Salazopirina, Ciclosporina, Azatioprina, Idrossiclorochina e Leflunomide) mostrano varia efficacia nel diminuire l'entità della componente infiammatoria della malattia e la sua azione distruttrice.

La sulfasalazina, il metotrexato e l'idrossiclorochina vengono oggi considerati i farmaci di prima scelta.

Attualmente si preferisce iniziare il trattamento con DMARD con o senza steroidi o FANS subito dopo la diagnosi di artrite reumatoide per la loro capacità di modificare il decorso della malattia.

Una volta iniziata la terapia è necessario monitorare strettamente l'efficacia e gli effetti tossici che compaiono, se presenti, soprattutto all'inizio del trattamento. Questi farmaci in associazione mostrano una maggiore efficacia nel controllo della evoluzione della malattia senza un incremento cumulativo della loro tossicità. In base a questa evidenza si suggerisce l'impiego associativo di più farmaci, in accordo a schemi che si sono dimostrati maggiormente efficaci.

Tra questi:

- Methotrexate + Sulfasalazina
- Methotrexate + Sulfasalazina + Idrossiclorochina
- Methotrexate + Ciclosporina A
- Methotrexate + Idrossiclorochina

Inoltre è stato proposto un trattamento con due o più DMARD in associazione fin dall'inizio per tentare di arrestare la rapida progressione della malattia. Il trattamento viene successivamente ridotto con l'obiettivo di mantenere la malattia in remissione (approccio scalare in diminuzione). Si è visto che nei pazienti trattati con i DMARD in associazione il punteggio relativo alle alterazioni radiologiche è migliore. Altro approccio possibile è di tipo scalare in aumento che consiste nell'iniziare il trattamento con un solo DMARD ed aggiungerne un secondo solo in caso il primo fallisca o cessa di essere efficace. Infine si passa dopo la terapia in associazione con i due DMARD alla monoterapia con il secondo. Con questo schema di trattamento si riesce a conservare ogni residuo beneficio del primo farmaco in attesa che il secondo DMARD inizi a produrre i propri effetti.

Un notevole contributo alla terapia dell'AR è rappresentato dalla attuale disponibilità di molecole biologiche in grado di bloccare l'azione di talune citochine pro-infiammatorie che svolgono un ruolo patogenetico centrale nell'auto-mantenimento dell'infiammazione reumatoide.

Molecole chimeriche (parzialmente umanizzate) recettoriali o anticorpali in grado di legare e neutralizzare il Tumor Necrosis Factor- α si sono dimostrate efficaci, in associazione al MTX, nel ridurre i segni di artrite e di infiammazione, in malati di AR evoluta. Inoltre, studi preliminari sembrano indicare che queste combinazioni terapeutiche possano arrestare l'evoluzione del danno anatomico erosivo articolare all'esordio della malattia.

Questi farmaci sono:

- Un dimero composto da due molecole di TNFRp75 ricombinante umano coniugato a un frammento di Fc di immunoglobuline umane di classe IgG1(Etanercept).
- Un anticorpo monoclonale ricombinante umano al 100%, somministrabile per via sottocutanea ogni 15 giorni(Adalimumab).
- Un anticorpo chimerico umano/murino caratterizzato da una regione variabile di derivazione murina e una regione costante IgG di derivazione umana (Infliximab)
- Una forma ricombinante dell'antagonista del recettore per l'interleu- china-1 (Anakinra).

I farmaci biologici antiTNF dovrebbero portare ad un significativo miglioramento entro 12 settimane se impiegati adeguatamente in termini di dosaggio e di frequenza di somministrazione.

–Il trattamento deve essere continuato se si evidenzia un miglioramento documentabile significativo.

– Il trattamento deve essere sospeso se il paziente non risponde.

I principali effetti collaterali degli anti-TNF sono:

- Infezioni (soprattutto da patogeni opportunisti e da TB)
- Patologie Neoplastiche
- Cardiopatia congestizia
- Patologie a carattere demielinizzante
- Reazioni locali da infusione
- Formazioni di autoanticorpi e di anticorpi diretti verso il farmaco biologico.

Controindicazioni:

- in pazienti con insufficienza cardiaca grave perché possono aggravare la malattia;
- in gravidanza e in allattamento;
- in casi di infezione attiva e se il paziente è ad alto rischio di infezione come nei pazienti con ulcere cutanee croniche infette, con infezioni polmonari ricorrenti, con infezioni protesiche o nei pazienti portatori di cateteri vescicali a permanenza con infezioni ricorrenti delle vie urinarie;
- in pazienti che hanno o hanno avuto tumori trattati con successo nei 10 anni precedenti esclusi i pazienti con basalioma;
- in pazienti con connettiviti (tipo LES, sclerodermia) o con malattie neurologiche pregresse demielinizzanti (sclerosi multipla o malattie simili).

Inoltre, secondo alcuni autori la terapia con anti-TNF non incrementerebbe il rischio di gravi infezioni batteriche rispetto al MTX tra i soggetti anziani, nei quali ciò è di notevole importanza perché la malattia potrebbe non rispondere più a questo ultimo; mentre si è anche riscontrato che l'aumento delle infezioni potrebbe essere provocato dall'uso dei glucocorticoidi in modo dose dipendente.[17]

TERAPIA CHIRURGICA

La terapia chirurgica dell'AR ha tre scopi principali:

prevenire le lesioni e le deformità articolari; correggere le complicanze; sostituire le articolazioni funzionalmente compromesse e, se ciò non è possibile, immobilizzare completamente a scopo antalgico.

La prevenzione delle lesioni e delle deformità viene effettuata mediante interventi di sinoviectomia o di osteotomia. La sinoviectomia viene utilizzata nei casi spiccati di sinovite

iperplastica e ha lo scopo di prevenire la distruzione della cartilagine a opera del panno sinoviale. L'osteotomia viene impiegata per correggere le malformazioni osteoscheletriche preesistenti che possono peggiorare l'evoluzione della sinovite reumatoide.

Nella fase evolutiva della malattia possono trovare applicazione gli interventi di artroprotesi, che restituiscono al paziente la piena funzionalità articolare oppure di artrodesi, che portano ad una risoluzione della sintomatologia algica, pur comportando una completa perdita della articolari .

TERAPIA RIABILITATIVA

La terapia riabilitativa soltanto da pochi anni   entrata a far parte del bagaglio terapeutico delle malattie reumatiche e quindi dell'AR. Interviene sul danno articolare, contenendolo, recuperando quindi le abilit  funzionali perse a causa della malattia. Premessa indispensabile alla programmazione riabilitativa   una precisa valutazione del danno articolare. E' possibile quantificare il danno delle articolazioni con l'esame articolare, l'esame muscolare, l'esame funzionale e l'esame strumentale. Un'accurata analisi dei dati emersi dal bilancio riabilitativo, consente di avviare la terapia.

Il trattamento riabilitativo, una volta programmato e quindi avviato deve essere modulato ed adattato al quadro clinico; da qui la necessit  di frequenti controlli del paziente, in modo tale da identificare, al loro primo apparire, i segnali di allarme che rappresentano una controindicazione della terapia in atto. Tra i segni di allarme, particolare attenzione va riservata al dolore e ai segni di flogosi. Il dolore v  sempre controllato, in quanto potrebbe provocare contrattura dei muscoli periarticolari; i segni di flogosi (tumefazione, dolore, rossore e calore delle articolazioni) sono espressione della riacutizzazione della malattia articolare, la loro manifestazione durante il trattamento richiede la revisione del programma terapeutico. Alla luce di quanto detto, il trattamento riabilitativo viene applicato

in relazione al grado di flogosi articolare, per tanto distinguiamo quattro stadi nell'evoluzione dell'AR: fase acuta, fase post-acuta, fase distruttiva e fase delle deformità.

Trattamento della fase acuta

La fase acuta si manifesta come stadio iniziale della malattia. E' caratterizzata dalla comparsa di episodi di riacutizzazione flogistica, seguiti da completa remissione della sintomatologia articolare. In questo stadio il trattamento è indicato prevalentemente in occasione delle poussées. Le articolazioni appaiono arrossate, dolenti e tumefatte a causa dell'edema delle strutture periarticolari e del versamento sinoviale. La funzionalità articolare è compromessa a causa della contrattura muscolare antalgica. Lo scopo del trattamento è quello di ridurre i fenomeni infiammatori, evitare la comparsa degli atteggiamenti viziati e prevenire l'ipotrofia muscolare. Tutto ciò è perseguibile soprattutto con la terapia medica-farmacologica, associata al riposo articolare, attraverso la posizione acamatica, alle ortesi che dovranno essere adoperate sia di giorno che di notte, le quali verranno tolte almeno una volta al giorno per poter permettere il trattamento, e alla chinesiterapia isometrica, la quale consente l'attivazione muscolare senza mobilizzare l'articolazione. E' anche possibile eseguire in questa fase la crioterapia. Il freddo allevia il dolore mediante il rilascio di endorfine. Altro effetto conosciuto del freddo è la riduzione della formazione dell' edema e il rigonfiamento delle articolazioni. L'effetto anti-infiammatorio del freddo è mediato dalla vasocostrizione che riduce l'iperemia come effetto diretto dell'anormale processo metabolico, dalla riduzione dell'attività del collagene nella reazione infiammatoria. Il freddo riduce anche lo spasmo muscolare mediante la riduzione della conduttività dell'allungamento muscolare. L'applicazione di cubetti di ghiaccio, può stimolare la risposta muscolare facilitando la scarica dell α motoneurone. Questa risposta facilitatoria è molto effettiva, quando è applicata ad un muscolo inibito dal dolore articolare o dal gonfiore.

Trattamento della fase post-acuta

La flogosi è modesta, sono spesso presenti dolori, deformità e limitazioni articolari, generati dalla contrattura muscolare antalgica. Obiettivi del trattamento sono la soppressione della contrattura dei muscoli periarticolari e il recupero del range articolare. In questa fase la terapia riabilitativa dovrà intervenire sulla muscolatura contratta, dovranno essere rimosse per periodi sempre più lunghi le ortesi. E' possibile intraprendere la chinesiterapia passiva e quella attiva senza resistenza. Gli obiettivi degli esercizi di mobilizzazione sono: incrementare la mobilità articolare, quindi liberare le articolazioni rigide, aumentare la flessibilità dei tessuti che possono essere compromessi dall'immobilità, dalle posture anormali o dal processo infiammatorio. Prima di avviare la mobilizzazione dovrà essere applicata una modalità termica per migliorare la flessibilità del tessuto connettivo. Il paziente con AR potrebbe richiedere una mobilizzazione su diverse articolazioni, per cui si dovrà optare per un'applicazione locale di caldo o freddo. Saranno quindi utilizzate docce calde con temperatura di 29°C. Gli effetti che derivano da queste applicazioni sono sul dolore, spasmo muscolare, circolazione e infiammazione. Il caldo, in generale, quando applicato alle articolazioni infiammate, ha un effetto di incrementare la conduzione nervosa. Così, può incrementare la sensazione del dolore nelle articolazioni. Per le articolazioni infiammate, il caldo umido ha il vantaggio di alleviare le rigidità. Cardine del trattamento è il rilasciamento dei muscoli periarticolari. Per raggiungere questo obiettivo, sono particolarmente utili le tecniche di rilasciamento secondo Kabat, le quali sono capaci di rilasciare i muscoli contratti attraverso la contrazione degli antagonisti. Tecniche di facilitazione propriocettive neuromuscolare (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation, PNF) possono essere applicate su gruppi di muscoli, facendo naturalmente attenzione all'infiammazione. Viene utilizzata una resistenza manuale sul muscolo contratto, la quale resistenza può variare a seconda della tolleranza del paziente. Sono esercizi che prevedono tre ripetizioni, una volta o due volte al giorno. La stimolazione

elettrica analgesica gioca un ruolo limitante nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide, in fase post-acuta. Le due modalità in comune uso sono la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) e le correnti interferenziali. La stimolazione muscolare elettrica può essere usata per migliorare l'esecuzione dei muscoli inibiti dal dolore e dal gonfiore.

TENS

L'azione svolta da questa corrente è esclusivamente antalgica e viene ricondotta al blocco spinale degli impulsi nocicettivi e all'attivazione del sistema endorfinico.

CORRENTE INTERFERENZIALE

È una corrente endogena, bidirezionale, a bassa frequenza e modulata in intensità. La corrente interferenziale a frequenza bassa ha azione eccitomotora nei confronti di muscoli innervati; a frequenza alta ha effetto antalgico.

Trattamento della fase distruttiva

Rappresenta lo stadio della malattia nel quale l'artrite reumatoide, pur avendo arrecato danni alla cartilagine, alle ossa, ai tendini e alla capsula articolare non ha ancora prodotto rigidità e deformazioni irreversibili. Tipica è la presenza di dolore, ipotrofia dei muscoli periarticolari e instabilità delle articolazioni. Alla fase distruttiva si arriva dopo qualche anno dall'insorgenza della malattia, a causa del ripetersi degli episodi di riacutizzazione.

Gli obiettivi del trattamento sono: mantenimento della motilità articolare, la prevenzione dell'ipotrofia muscolare e delle deformità. In questa fase è importante l'impiego delle ortesi durante la notte, e se possibile anche di giorno.

Trattamento nella fase di deformità

È la fase finale della malattia ed è caratterizzata dalla presenza di atrofia, anchilosi e deformità non correggibili. I pazienti possono quindi presentare gravi limitazioni della funzionalità degli arti superiori ed alterazioni dello schema del passo, nei casi più gravi si

arriva alla totale perdita di autonomia. Il trattamento pertanto deve mirare a contrastare i danni terziari e a mantenere le abilità funzionali.

Un approccio riabilitativo tradizionale in ogni fase della malattia prevede:

- la riduzione del dolore
- la prevenzione dell'ipotrofia muscolare
- la prevenzione delle deformità articolari
- il mantenimento dell'escursione articolare
- il mantenimento delle capacità funzionali
- il mantenimento di un'ottima qualità di vita

Negli ultimi anni la maggior parte degli autori considera questo tipo di approccio troppo limitativo, ritenendo necessario quindi una valutazione globale delle condizioni del paziente al fine di attuare un intervento mirato e finalizzato al vero miglioramento della qualità di vita.

Economia articolare

L'economia articolare risponde a tutti questi requisiti. Essa è igiene di vita perfettamente adattabile ai pazienti affetti da artrite reumatoide, sia nei pazienti negli stadi iniziali, che nei pazienti nelle fasi più avanzate. Questa terapia specialistica diminuisce il più possibile gli sforzi e le contrazioni che si esercitano sulle articolazioni, sugli elementi muscolo-tendinei e sui legamenti, in modo da facilitare i movimenti, renderli più confortevoli quando sono dolorosi e faticosi, fino a renderli possibili senza dolore.

Quindi essa tende a:

- facilitare la mobilizzazione
- prevenire le deformazioni o ridurre il loro potenziale aggressivo ed evolutivo
compensare e facilitare gesti divenuti impossibili.

E' necessario quindi un'educazione gestuale, elemento di base, attraverso il quale il paziente apprende a vivere meglio abbandonando certe abitudini ed acquisendone altre logiche. Di estrema importanza è anche l'adattamento dell'alloggio e, più in generale, dell'ambiente sia domestico che lavorativo. Prima di modificare l'ambiente casalingo è necessario che il fisioterapista faccia alcune considerazioni, quali: adattare la persona artritica alle difficoltà presenti nell'ambiente costruito attraverso la scelta e la personalizzazione degli ausili tecnici, adattare l'ambiente alle esigenze della persona disabile attraverso una progettazione accessibile o, se esistenti, all'abbattimento delle barriere architettoniche. Il massimo grado di autonomia possibile per ogni singolo paziente è rappresentato da un punto di equilibrio tra l'adattamento dell'ambiente e della persona ed è diverso per ogni soggetto. È importante per il fisioterapista conoscere la disposizione dell'appartamento per poter intervenire in modo adeguato con una serie di indicazioni e soluzioni in modo da creare l'accessibilità massima possibile.

Per il soggetto artritico è fondamentale mantenere una sufficiente indipendenza fisica all'interno della propria abitazione ed un'ottima integrazione sociale. È indispensabile dunque che vengano eliminate le barriere architettoniche, non solo all'interno del proprio ambito domestico, ma anche in tutti i luoghi di pubblica frequentazione.

Primo passo verso la stesura di un piano riabilitativo è la valutazione del paziente, della funzionalità complessiva o ciò che ne residua. I gesti non devono essere valutati in base alla loro perfezione, ma in base alla possibilità di esecuzione e alla loro innocuità. Attraverso un'indagine verbale rivolta direttamente al paziente vengono esplorati vari aspetti della vita quotidiana del soggetto stesso.

È importante valutare il paziente anche sotto l'aspetto strettamente cinesiologico e non bisogna trascurare l'ambiente esterno che lo circonda:

una descrizione della sua abitazione, soprattutto la sistemazione degli interni facendo precisare, in maniera dettagliata l'altezza dei mobili, delle maniglie delle finestre, i sistemi

di chiusura delle imposte, la disposizione della stanza da bagno e della cucina; uno studio sommario del posto di lavoro; non è sufficiente limitare l'indagine ai lavori considerati di solito come faticosi e che, in genere, sono difficilmente compatibili con l'artrite reumatoide, poiché anche alcuni lavori più leggeri presentano dei problemi che è bene evidenziare; uno studio sui mezzi di trasporto, pubblici e privati e la loro accessibilità; uno studio che riguarda la conoscenza degli strumenti usati durante il tempo libero ed il modo di servirsene.

L'economia articolare si basa dunque su una serie di provvedimenti che si possono così riassumere:

- imparare la corretta gestualità, l'educazione mirante a cambiare il modo abituale di compiere un gesto;
- adottare ausili tecnici, cioè modificare gli strumenti di uso quotidiano, al fine di renderli utilizzabili dal malato, oppure costruire strumenti nuovi;
- applicare ortesi o splints, validi "sostegni aperti" in materiale termoplastico, che facilitano il trattamento delle deformità articolari.

Alla luce di queste considerazioni si può stendere un protocollo riabilitativo suddiviso in 4 sezioni:

- riposo articolare
- posture corrette
- ortesi
- rieducazione gestuale

Riposo articolare

Il riposo articolare, elemento molto importante, è particolarmente indicato nelle fasi di riacutizzazione perché consente di attenuare la flogosi. Nelle forme con grave interessamento articolare e sistemico dovrà essere riposo completo a letto; nelle forme con interessamento delle articolazioni dell'arto superiore il riposo dovrà invece essere

locale. Il riposo articolare in posizione acamatica, se protratto troppo a lungo, può favorire l'instaurarsi di rigidità, per questo motivo nelle fasi subacute, quando si avrà uno stabile miglioramento soggettivo ed obiettivo, costante da almeno due settimane, dovrà essere progressivamente ridotto ed iniziare una graduale ripresa delle attività fisiche.

Posture corrette

Solitamente i pazienti artritici assumono inconsciamente posture antalgiche, le quali, se mantenute per lungo tempo favoriscono l'instaurarsi di deformità. I pazienti affetti da AR hanno spesso problemi nel mantenere posture corrette. Naturalmente posture scorrette portano contrattura alle strutture tendinee, perdita di equilibrio. La correzione della postura potrebbe essere effettuata adoperando specchi, grazie a quali si potranno evidenziare anomalie durante il cammino, durante il cambio di posizione, da seduto alla posizione eretta. A questo riguardo il paziente dovrà abituarsi a mantenere l'articolazione colpita in posizione acamatica.

Ortesi

Le ortesi sono strutture di contenimento con funzioni di sostegno, allineamento, stabilizzazione delle articolazioni. Il loro scopo è dunque cercare di correggere le deformità.

Nel costruire questi tipi di ausili il fisioterapista deve prendere in considerazione alcuni fattori importanti:

- l'approccio con il paziente, in quanto l'ausilio, soprattutto in una fase iniziale, rappresenta un corpo estraneo non desiderato e che definisce chiaramente il grado di disabilità;
- le necessità terapeutiche, funzionali e motivazionali del paziente;
- il "riorientamento lavorativo" e la ricerca delle soluzioni possibili finalizzate all'integrazione socio-lavorativa.

L'ausilio o l'ortesi deve essere utile, funzionale, ma anche confortevole e deve soddisfare il gusto estetico del paziente.

Le ortesi sono ausili realizzati sulle dimensioni corporee del singolo soggetto, atte a sostenere, a supportare un'azione deficitaria o assente.

In particolare le finalità delle ortesi sono:

- Permettere l'esecuzione d'attività funzionali;
- Sostenere e facilitare l'esecuzione di movimenti;
- Immobilizzare articolazioni o segmenti corporei che devono rimanere a riposo;
- Evitare retrazioni muscolo-tendinee dannose, limitanti funzionalmente ed esteticamente negative;
- Effettuare un intervento di stretching.

Particolare utilizzo hanno nell'artrite reumatoide le ortesi per l'arto superiore, in particolare per la mano. In questo campo, negli ultimi anni sono stati fatti molti passi avanti; si utilizza un materiale plastico, rigido a freddo, malleabile e facilmente modellabile dopo essere stato scaldato in acqua a 75 °C. Si ottiene così un tutore che può adattarsi perfettamente alla struttura anatomica, tanto da essere considerato "fatto su misura". Questi tipi di splints, pertanto, tendono a ridurre la rigidità mattutina ed il dolore. Quando si tratta di splint per il polso si è riscontrata una riduzione dell'infiammazione delle articolazioni e delle guaine dei tendini oltre ad un aumento della forza di presa. Gli splints sono confezionati con criteri differenti a seconda che essi siano:

- di riposo
- di correzione
- dinamici

Splint di riposo

Essi sono particolarmente consigliati durante le fasi di riacutizzazione, poiché consentono il riposo articolare, la risoluzione dello spasmo muscolare e l'attenuazione del dolore,

mantenendo l'articolazione in posizione acamatica. Durante le fasi di acuzie le ortesi vanno mantenute sia di giorno sia di notte e rimosse almeno una volta al giorno per effettuare la mobilizzazione attiva delle articolazioni. Mano a mano che si riducono i segni della flogosi sono rimosse per periodi di tempo sempre più lunghi fino a tenerle solo di notte.

Splint di correzione

Essi permettono la correzione degli atteggiamenti viziati non evoluti e si sono rivelati molto efficaci nelle fasi iniziali di malattia.

Splint dinamici

Queste ortesi sono indicate nel periodo post-operatorio e durante le attività della vita quotidiana, poiché consentono la mobilizzazione articolare attiva mantenendo sempre allineati i capi articolari. Si rivelano pertanto utili mezzi profilattici o correttivi.

Rieducazione gestuale

La mobilità e la deambulazione nei pazienti con AR sono impediti dal dolore, dagli effetti dell'infiammazione, dall'alterazione articolare. In alcuni casi sono indicate le stampelle, il bastone.

E' importante che il paziente impari a razionalizzare l'uso delle articolazioni, evitando la manualità. Nella mano reumatoide le articolazioni maggiormente colpite sono quelle del polso; si assiste così ad una deviazione radiale del gruppo carpo-metacarpo, mentre frequentemente le dita appaiono deviate ulnarmente. Nelle attività della vita quotidiana è utile adottare degli accorgimenti atti a ridurre i rischi articolari, p.e. il paziente dovrà abituarsi a sostituire le attività manuali con strumenti elettrici o meccanici, dovrà impiegare oggetti grandi, leggeri e con impugnatura larga.

Inoltre il soggetto artritico dovrà essere istruito su una serie di esercizi attivi da eseguire al proprio domicilio per evitare i danni secondari da non uso. Gli esercizi dovranno essere

facili e non dovranno richiedere l'aiuto di altre persone, se non in caso di grave debolezza muscolare.

Idrocinesiterapia

Negli ultimi anni si sta sviluppando un nuovo tipo di approccio all'artrite reumatoide che sfrutta i notevoli pregi dell'acqua.

L'idrocinesiterapia, infatti, è una metodica di trattamento che utilizza l'acqua come mezzo terapeutico attraverso un effetto idrostatico, idrodinamico, termico, metabolico. Quest'ultimo, possibile nelle stazioni termali, è legato agli elementi oligominerali presenti nell'acqua, primi fra tutti lo zolfo, che sembra interferire nel metabolismo della cartilagine articolare.

Le prime immersioni in piscina hanno lo scopo principale di far conoscere al paziente il mezzo liquido e l'effetto idrostatico con i nuovi equilibri. Il protocollo riabilitativo prevede all'inizio semplici esercizi di mobilizzazione attiva con il supporto di ausili per il galleggiamento, seguono poi esercizi per il rinforzo muscolare che sfruttano la resistenza dell'acqua.

Dopo le prime sedute il terapeuta insegna al paziente a sfruttare l'effetto idrostatico, che gli facilita i movimenti e quello idrodinamico, legato alla viscosità dell'acqua che crea una parziale resistenza. La resistenza aumenta con l'aumentare della velocità di movimento e con la posizione del segmento corporeo, al contrario il fisioterapista, agitando l'acqua davanti al segmento corporeo da trattare, provoca una turbolenza grazie alla quale il movimento viene facilitato.

CAPITOLO 5

SCOPO DELLO STUDIO

L'AR è una patologia infiammatoria cronica a carattere erosivo che determina in questi pazienti condizioni di disabilità dai costi sociali ingenti. I farmaci anti-TNF α sono spesso in grado di ostacolare la progressione del danno articolare nell'AR migliorando le condizioni di vita di questi pazienti. Scopo del nostro studio è stato di valutare l'efficacia terapeutica dell'associazione tra farmaci biologici e riabilitazione nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide.

Il nostro gruppo ha recentemente utilizzato con ottimi risultati un nuovo protocollo riabilitativo in questi pazienti. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia del nostro protocollo riabilitativo in pazienti affetti da AR in trattamento con farmaci anti-TNF α (RT) rispetto ad un simile gruppo di pazienti non sottoposti a fisioterapia (T).

PAZIENTI E METODI

Abbiamo esaminato 93 pazienti (57 F e 36 M) * di età media pari a 51.7 anni (21-78) affetti da AR (criteri ACR) in terapia con farmaci anti-TNF alfa (Adalimumab 40 mg/2 sett. s.c) con o senza Methotrexate® (15 mg/sett.i.m.)

* 40 pazienti affetti da AR (32 F e 8 M) di età media pari a 49.4 anni (21-78)

** 25 (RT) e 15 (T)

divisi in due gruppi omogenei per età, sesso e durata di malattia di cui il primo, costituito da pazienti in terapia con farmaci biologici (n.=46; T) ** e il secondo, da pazienti in terapia con farmaci biologici sottoposti al protocollo riabilitativo (n.= 47; RT). Il gruppo RT è stato sottoposto al protocollo riabilitativo costituito da terapia fisica (laserterapia a bassa

potenza e correnti diadinamiche), kinesiterapia (mobilizzazioni attive-assistite, esercizi isotonici ed isometrici, terapia occupazionale) per una durata di 2 cicli da 10 sedute a cadenza trisettimanale.

Nelle mobilizzazioni attive-assistite si è prestata molta attenzione alla soglia del dolore e al "range" articolare consentito nel paziente e si sono privilegiate le articolazioni MCF, IFP, IFD.

Le sedute sono state di breve durata, intervallate da periodi di riposo, rivolte alla prevenzione/contenimento delle deformità articolari, al mantenimento/recupero della stabilità articolare e del tono muscolare e all'apprendimento di norme che regolano l'economia articolare.

Nel corso di queste sedute sono state inoltre applicate ortesi di riposo, di correzione e funzionali. Nel gruppo RT abbiamo valutato all'inizio (t0) e dopo 22 settimane (t22) l'Health Assessment Questionnaire (HAQ; scala di valutazione della disabilità del paziente). In entrambi i gruppi a t0 e t22 sono stati definiti i valori di Global Health Status (GH; indice dello stato di salute valutato dal paziente) il Visual Analogue Scale (VAS; scala dell'intensità del dolore) e l'intensità del dolore (VAS). Ciascun individuo di entrambi i gruppi ha compilato all'inizio (t0) e dopo 22 settimane (t22) una copia del questionario Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Survey (SF-36) e del Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS).

La Visual Analogue Scale è una scala utilizzata per l'autovalutazione dell'intensità del dolore. Può essere applicata in pochi minuti. Consta dell'indicazione dell'intensità del dolore come localizzazione su un asse orizzontale largo 10 cm. Il punteggio va da 0 (minimo dolore) a 100 (massima intensità del dolore).

Il Global Health Status è un indice dello stato di salute valutato dal paziente. Utilizza una scala graduata sulla quale viene indicato dal paziente il suo stato di salute al momento della visita

Il punteggio va da 100 (migliore stato di salute al momento del test) a 0 (peggiore stato di salute al momento del test)

L'Health Assesment Questionnaire è una scala di valutazione della disabilità del paziente autosomministrata che raccoglie informazioni sull'autosufficienza del paziente con riferimento all'ultima settimana.

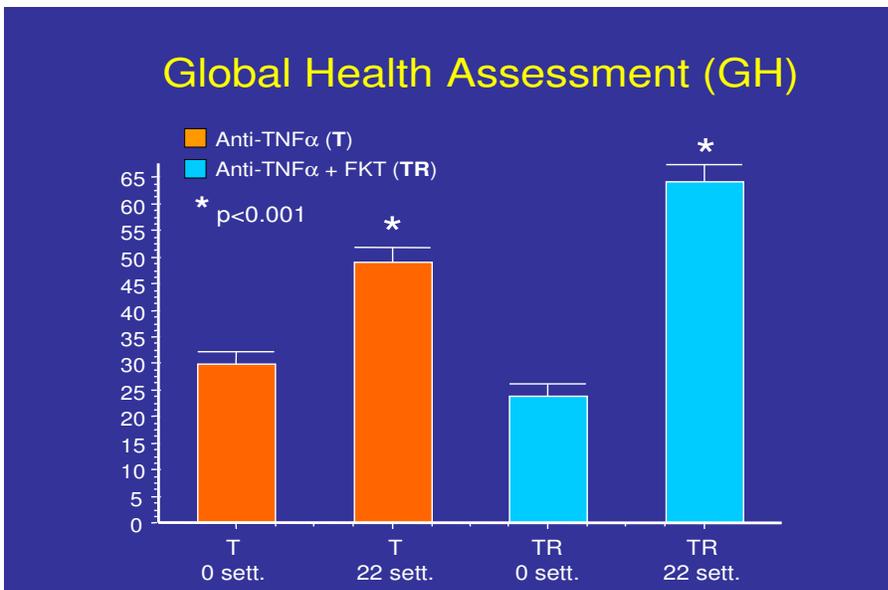
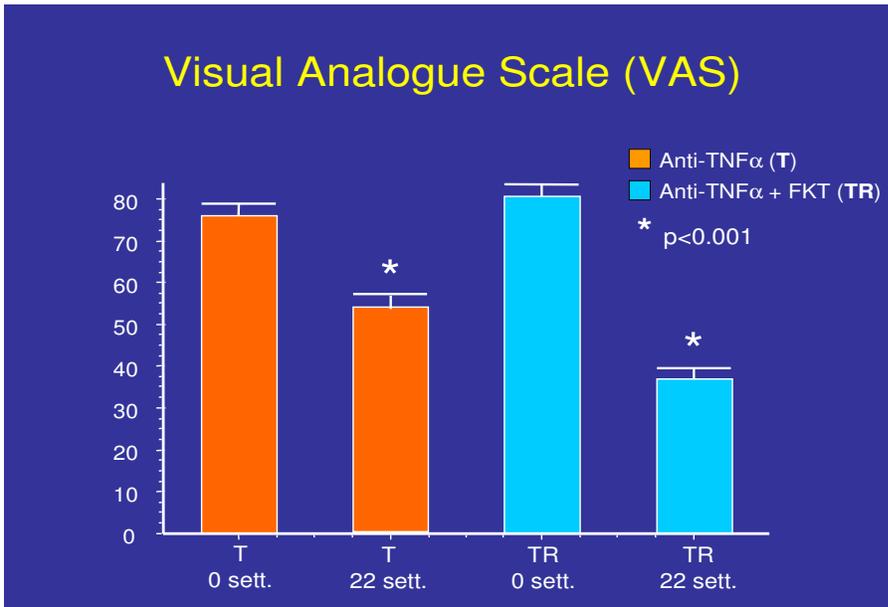
Con 20 domande mette in evidenza le eventuali difficoltà del soggetto nel lavarsi, nel mangiare, nel camminare, nella cura e nell'igiene personale, nella capacità di raggiungere ed afferrare oggetti, ecc.

Il punteggio, per ogni voce, va da 0 (senza difficoltà) a tre (impossibilità a svolgere quella attività).

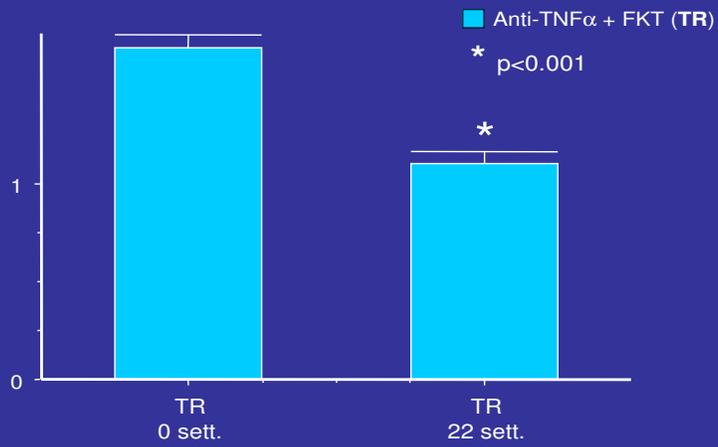
L' SF 36 è la scala generica di valutazione della qualità della vita piu' usata in reumatologia (Stato di salute fisica e mentale). Il questionario SF-36 è un questionario breve, conciso (richiede 10-15 min.) ed è considerato uno strumento conoscitivo valido e riproducibile in grado di fornire informazioni sullo stato di salute del paziente. Il SF-36 si basa su 36 domande suddivise in 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). Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario.

La Zung Self Rating Depression Scale è una scala di autovalutazione costituita da 20 domande creata per valutare e misurare la presenza e l'intensità di sintomi d'ansia e depressione. I valori bassi corrispondono ad una condizione di benessere, quelli alti a condizioni di ansia e depressione di gravità crescente. Tale questionario assegna un 'punteggio', ovvero una valutazione dimensionale, al nostro livello di ansia e di depressione. La depressione è importante per la qualità di vita, sia sul piano psicologico

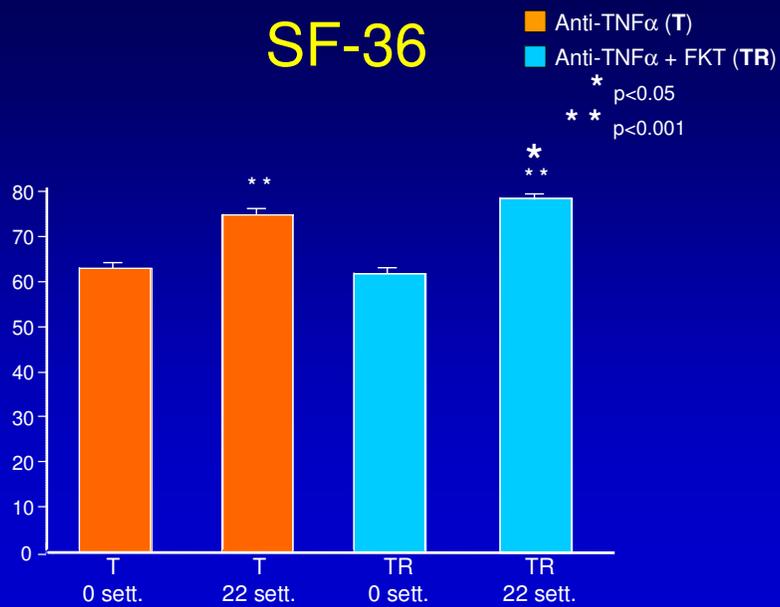
sia su quello fisico. Il vissuto depressivo, infatti, non modifica in senso peggiorativo solo le nostre emozioni, ma spesso influisce negativamente sulla risposta del nostro organismo alle malattie.



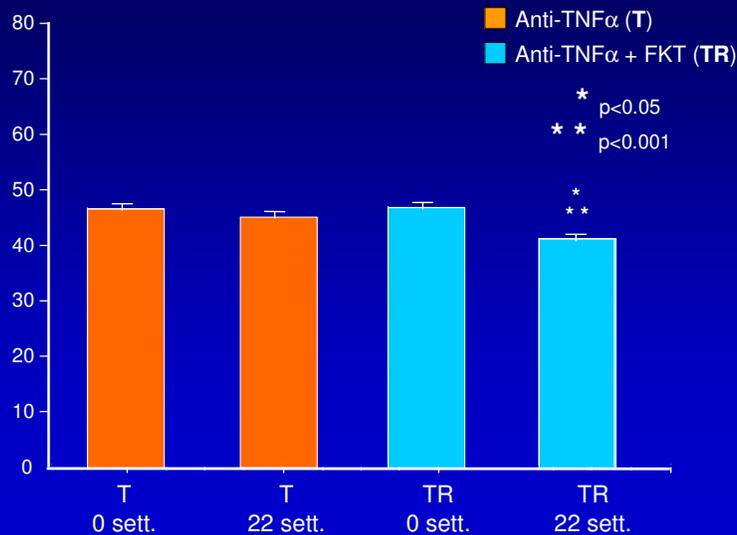
Health Assessment Questionnaire (HAQ)



SF-36



Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS)



RISULTATI

I dati ottenuti hanno dimostrato:

- Una riduzione ($p < 0.001$) della VAS nel gruppo RT a t22 rispetto al corrispondente t0 ed al t22 del gruppo T. I valori della VAS dei due gruppi di pazienti considerati al t0 era simile.
- Un aumento ($p < 0.001$) del GH nel gruppo RT a t22 rispetto al corrispondente t0 ed al t22 del gruppo T. I valori del GH dei due gruppi di pazienti considerati al t0 era simile.
- Una riduzione ($p < 0.0001$) del HAQ nel gruppo RT a t22 rispetto al proprio t0.
- Un significativo miglioramento ($p < 0.001$) a t22 della QoL nei due gruppi valutati.
- Un miglioramento ($p < 0.05$) della QoL a t22 nei pazienti trattati con anti-TNFα e terapia riabilitativa rispetto ai pazienti in terapia solo con anti-TNFα.

- Una significativa riduzione ($p < 0.001$) dei sintomi d'ansia e di depressione a t22 nei pazienti trattati con anti-TNF α e terapia riabilitativa rispetto ai pazienti in terapia solo con anti-TNF α
- Una riduzione dei sintomi d'ansia e depressione nei pazienti trattati con farmaci biologici e terapia riabilitativa rispetto ai pazienti in terapia solo con anti-TNF α a t22 ($p < 0.05$).
- L'apparente assenza di variazioni riguardanti lo stato d'ansia e di depressione nei pazienti in terapia solo con anti-TNF α tra t0 e t22.

I pazienti in trattamento riabilitativo e farmaci biologici per 22 settimane mostrano:

- Riduzione del dolore articolare
- Miglioramento dello stato di salute generale
- Riduzione della disabilità articolare
- Miglioramento della Qualità della vita
- Riduzione dello stato d'ansia e di depressione

CONCLUSIONI

I nostri studi dimostrano che i pazienti trattati con farmaci anti-TNF riferiscono un miglioramento dello stato di salute generale e che tale miglioramento è più evidente nei pazienti in cui, al trattamento farmacologico, è stata associata la terapia riabilitativa. In questo studio abbiamo inoltre dimostrato la presenza nei nostri pazienti di uno stato d'ansia latente ed è quindi necessario valutare con attenzione l'aspetto riguardante la sfera psichica nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide. Il trattamento riabilitativo determina un miglioramento della qualità della vita così come percepito dal paziente e potrebbe ridurre o procrastinare la comparsa di stati d'ansia che portano ad una frequente

assunzione e prescrizione di farmaci antireumatici (FANS, analgesici, DMARD) e antidepressivi nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide.

Bibliografia

1. Dr Charles L.Short
The antiquity of rheumatoid arthritis
MD su Interscience Wiley; 1973
2. Klareskog L, Alfredsson L, Rantapaa-Dahlqvist S, Berglin E, Stolt P , Padyukov L.
What precedes development of rheumatoid arthritis?
Ann Rheum Dis.2004 Nov; 63 Suppl 2:ii28-ii31
3. Silveira IG, Burlingame RW, von Muhlen CA, Bender AL, Staub HL.
Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF.
Clin Rheumatol.2007 Apr 5
4. Smolen JS, Steiner G.
Are autoantibodies active players or epiphenomena?
Curr Opin Rheumatol.
1998 May; 10(3):201-6
5. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT.
Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2007;44(4):339-63
6. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G; Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S.
Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis.
Ann Intern Med.2007 Jun 5; 146(11):797-808.
7. Koivula MK, Heliovaara M, Ramberg J, Knekt P, Rissanen H, Palosuo T, Risteli J

Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis.

Ann Reum Dis. 2007 May 1

8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, Carrabba M, Meroni PL.

Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R3 (9 November 2005)

9. Höpfner S, Krolak C, Treitl M, Becker-Gaab C, Kellner H, Tiling R.

Imaging in the early diagnosis of changes in the hand of patients suffering from rheumatoid arthritis : Is ultrasound a true alternative for low-field magnetic resonance scanning, 3-phase bone scintigraphy and conventional x-rays?

Z Rheumatol. 2006 Oct 6;

10. Scutellari PN, Orzincolo C, Feggi LM, Delli Gatti I, Prandini N, Trotta F.

Value and limitations of scintigraphy of the hand in rheumatoid arthritis.

Minerva Med. 1985 Nov 30;76(45-46):2213-8.

11. del Puente A, Venditti C, Peluso R, Esposito A, Cimmino M, De Luca Bossa R, Loi G, Spanò A, Oriente A, Oriente P.

Osteoarticular scintigraphy in comparison with clinical evidence.

Ann Ital Med Int. 2003 Jan-Mar;18(1):37-41

12. Lindegaard HM, Vallø J, Hørslev-Petersen K, Junker P, Østergaard M.

Low-cost, low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study.

Ann Rheum Dis. 2006 Sep;65(9):1208-12. Epub 2006 Mar 15

13. Theumann N, Berner IC, Dudler J.

Interest of magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis

Rev Meed Suisse. 2005 Mar 9; (10):670-3.

14. Wite D, Fayez S, Doube A.

Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis.

N Z Med J. 2006 Aug 18; 119 (1240): U2125.

15. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternach A.

Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study.

J Rheumatol. 2006 Sep 4; 33 (9): 1740-6. Epub 2006 Aug 1.

16. Jeffrey R. Curtis, 1 Nivedita Patkar, 1 Aiyuan Xie, 1 Carolyn Martin, 2 Jeroan J. Allison, 1 Michael Saag, 1 Deborah Shatin, 2 and Kenneth G. Saag 1

Risk of Serious Bacterial Infections Among Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Antagonists

Arthritis & Rheumatism Vol.56, No. 4, April 2007, pp 1125-1133

17. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, Levin R, Solomon DH.

Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum. 2007 Jun; 56 (6) : 1754-64