

5.a

Artrite reumatoide

Angelo Del Rosso, Susanna Maddali Bongi

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica sistemica che colpisce elettivamente le articolazioni diartrodali. La gravità e l'evoluitività della flogosi sinoviale causano erosioni e distruzione dei capi ossei articolari, che determinano anchilosi e deformità articolari con conseguente grave disabilità funzionale e lavorativa.

EPIDEMIOLOGIA

L'AR è ubiquitaria, con prevalenza compresa tra lo 0.8 e il 2% della popolazione e incidenza di circa 6 nuovi casi per 10.000 adulti per anno. È più frequente nel sesso femminile che in quello maschile (rapporto di 4 a 1); nell'età avanzata i due sessi ne sono colpiti in maniera analoga.

L'esordio avviene in prevalenza tra i 40 e i 60 anni, ma l'AR può esordire a qualsiasi età: la forma giovanile ha esordio antecedente ai 16 anni e la forma dell'anziano talora può cominciare anche dopo i 90 anni.

EZIOPATOGENESI

La causa dell'AR è sconosciuta. Attualmente si ritiene che la malattia inizi dall'interazione di fattori genetici e ambientali.

Il 50% del rischio di sviluppare AR è attribuibile a *fattori genetici*, anche se i fattori non genetici hanno un impatto predominante sull'espressione di malattia.

Più di 30 regioni genetiche del sistema HLA sono associate con l'AR. I portatori degli alleli HLA-DRB1 condividono un motivo comune, noto come l'epitopo comune, collegato a un aumento del rischio relativo di sviluppare AR di circa 4-5.

Gli agenti infettivi sono stati sospettati a lungo come potenziali fattori scatenanti per l'AR. Il virus di Epstein-Barr, il *parvovirus* B19 e i *retrovirus* sono stati studiati, ma i dati che possano identificare un agente virale quale agente eziologico mancano.

Sebbene i fattori scatenanti dell'AR debbano ancora essere identificati, sono conosciute molte chemochine e citochine proinfiammatorie che hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

L'attivazione e l'infiltrazione di linfociti T e macrofagi nella membrana sinoviale porta alla produzione d'interleuchina 1, -2, -6, -8, -10, -17, di *Tumor Necrosis Factor* α (TNF- α), *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor* e *transforming growth factor* β . Tali molecole sono implicate nell'infiammazione e nella proliferazione della membrana sinoviale, nella distruzione cartilaginea e ossea, e negli effetti sistemici della malattia. Soprattutto l'iperproduzione di TNF- α , dovuta alle interazioni tra linfociti T e B, ai sinoviociti simil-fibroblastici e simil-macrofagici, guida la flogosi sinoviale e la distruzione articolare.

I linfociti B infiltrano anche la membrana sinoviale e si differenziano in plasmacellule, che producono immunoglobuline policlonali, e Fattore Reumatoide (FR).

Inoltre, i fibroblasti sinoviali sono attivati, rilasciano collagenasi e attivano l'espressione dei geni delle metalloproteinasi, che conducono alla distruzione dei tessuti della matrice cartilaginea e ossea. I risultati ultimi sono la formazione del panno sinoviale con l'invasione della cartilagine articolare, le erosioni periarticolari e l'osteoporosi, la tumefazione delle articolazioni, la distruzione delle strutture periarticolari.

Gli anticorpi diretti contro i Peptidi Citrullinati Ciclici (anti-CCP) sembra siano implicati nella patogenesi dell'AR e legati a modificazioni post-traduzionali negli alleli HLA-DRB1, portatori dell'epitopo comune. Si suppone che gli antigeni subiscano le modificazioni post-traduzionali dell'aminoacido arginina in citrullina. Ciò permette la formazione degli anti-CCP.

Il fattore ambientale meglio studiato per l'AR, cioè il fumo, sembra essere un fattore di rischio per la malattia CCP-positiva, in particolare nel contesto della positività per gli alleli con l'epitopo HLA-DRB1 condiviso.

ISTOPATOLOGIA

Le principali alterazioni dell'AR sono a livello delle articolazioni diartrodali. Il danno è aggravato dalla contemporanea compromissione delle strutture periarticolari, in particolare dei tendini e delle borse tendinee.

A livello *articolare*, la peculiarità istopatologica dell'AR, causa dei gravi fenomeni distruttivi, è il *panno sinoviale*, dovuto alle alterazioni flogistiche e proliferative delle cellule della membrana sinoviale e delle cellule ematiche immunocompetenti che si accumulano a tale livello.

Il panno sinoviale invade e distrugge la cartilagine articolare e l'osso epifisario. Le *erosioni* ossee si localizzano preferenzialmente nelle zone in cui l'osso non è rivestito di cartilagine (polo vascolare). L'esito finale della compromissione articolare può essere l'*anchilosi fibrosa*.

Nei casi più gravi, oltre alle strutture articolari e periarticolari, la malattia ha un *coinvolgimento extrarticolare* dovuto principalmente alla *vasculite*, prevalente nelle arterie di piccolo calibro, alla formazione del *nodulo reumatoide* (formato da tre aree concentriche: una zona centrale di necrosi fibrinoide, una zona intermedia formata da strati di cellule allungate disposte "a palizzata" e una zona periferica rappresentata da un tessuto di granulazione) e, più di rado, alla presenza di amiloide.

QUADRO CLINICO

L'AR è caratterizzata da un'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche, delle modalità di esordio e di decorso, delle alterazioni dei parametri serici e radiografici, tanto da rendere spesso difficoltosa la sua identificazione, che ancor oggi è, soprattutto nelle sue prime fasi, basata sull'intuito e sull'esperienza dello specialista. D'altro canto, con la scoperta di far-

maci tanto più efficaci quanto più precocemente utilizzati, è indispensabile effettuare una diagnosi nella fase iniziale della malattia, prima che si manifestino le gravi lesioni articolari irreversibili.

ESORDIO DELLA MALATTIA

L'esordio può essere acuto o graduale. In questo caso insorgono dolore e rigidità mattutina in varie articolazioni e progressivamente si sviluppano vere artriti.

Frequentemente, già all'esordio il quadro è di una *poliartrite cronica*, che interessa le piccole articolazioni delle mani e dei polsi, spesso colpite rapidamente e simmetricamente.

In circa un terzo dei casi l'AR esordisce come una *mono-oligoartrite*, con interessamento di una o poche articolazioni, specialmente ginocchio, caviglia, polso o piccole articolazioni della mano.

Talora l'impegno articolare è preceduto da una *sindrome del tunnel carpale bilaterale*, dovuta a tenosinovite dei tendini flessori delle dita, che, a livello del carpo, comprimono il nervo mediano.

Nell'anziano l'esordio è di frequente *simile alla polimialgia reumatica*, con dolore alle spalle e sovente anche alle articolazioni coxofemorali e successivo interessamento delle piccole articolazioni.

L'esordio *palindromico*, più raro, è caratterizzato da episodi di artrite fugace ad articolazioni diverse, che regrediscono spontaneamente in pochi giorni e si presentano a intervalli variabili anche per mesi o anni, prima di sfociare nell'AR.

L'AR può esordire pure con *mialgie*, più o meno diffuse, talora intense, che precedono di alcuni mesi l'insorgenza dell'artrite con un quadro simile a quello della sindrome fibromialgica.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

Nella maggior parte dei casi l'AR è una *poliartrite* in cui potenzialmente tutte le articolazioni diartrodali possono essere colpite. In genere ha un *andamento centripeto*: l'artrite si manifesta dapprima alle piccole articolazioni delle dita delle mani, Interfalangee Prossimali (IFP) e Metacarpofalangee (MCF) e dei polsi, e alle Metatarsofalangee (MTF) e IFP delle dita dei piedi, e quindi alle articolazioni più prossimali. Anche le articolazioni Temporo-Mandibolari (TM) e cricoaritenoidi vengono talora colpite.

L'AR ha tipicamente una *distribuzione simmetrica* e un *carattere aggiuntivo*, con l'interessamento di nuove articolazioni senza la regressione nelle sedi precedentemente colpite.

Il sintomo articolare preminente è il *dolore spontaneo*, a cronologia infiammatoria, con insorgenza e maggiore intensità a riposo, con *dolorabilità articolare* alla pressione e al movimento.

Si associa *rigidità articolare*, più pronunciata dopo una lunga inattività, in particolare al mattino (*morning stiffness*), generalmente di lunga durata. Sono presenti tutte le altre caratteristiche dell'infiammazione, tra cui *calore e rossore* della cute soprastante l'articolazione; di maggior importanza è la *tumefazione articolare*, dovuta a sinovite e versamento articolare. L'aumento di pressione intrarticolare può spingere il contenuto articolare attraverso aree di minor resistenza capsulare, dando origine alle *cisti sinoviali*.

Spesso la flogosi si estende alle *strutture para-articolari*, in particolare ai tendini e alle borse. La *limitazione funzionale* è dovuta, nelle prime fasi di malattia, alla contrattura muscolare antalgica causata dalla compromissione articolare; in seguito è causata dalle lesioni articolari e para-articolari, oltre che dall'ipotrofia muscolare.

Mani e polsi. Sono colpiti frequentemente e gravemente. A livello delle dita, sono interessate le IFP e le MCF, mentre le articolazioni Interfalangee Distali (IFD) sono colpite raramente. A causa dell'invasività del panno sinoviale, sono compromesse tutte le articolazioni comunicanti; a livello del polso, vengono lese le articolazioni intercarpiche, la radio-carpica, la radio-ulnare, le carpo-metacarpali e le intermetacarpali. Il polso risulta, perciò, spesso tumefatto (**Fig. 1**), così come le articolazioni Metacarpo-falangee (MCP) e le IFP. In queste ultime sedi la flogosi provoca la tipica *tumefazione fusata* del dito. L'*impegno tenosinovitico* aggrava il quadro sintomatico e compromette maggiormente la funzionalità articolare. Un altro segno caratteristico dell'AR è l'*atrofia dei muscoli interossei* (**Fig. 2**).



Fig. 1 – Sinovite del polso.



Fig. 2 – Sinovite del polso e atrofia muscoli interossei.

La *deviazione radiale del carpo* e lo *scivolamento ulnare del carpo* sono le più frequenti deformità del polso. La distruzione da parte del panno delle strutture di contenzione del versante ulnare del carpo (soprattutto del legamento triangolare) porta allo scivolamento palmare del tendine del muscolo estensore ulnare del carpo, che diviene flessore, e alla lussazione dorsale della testa ulnare, *caput ulnae*, responsabile del segno del cosiddetto “tasto di pianoforte”. Più di rado si osserva la deformazione opposta, cioè la *deviazione ulnare del carpo*, dovuta soprattutto a distruzioni imponenti del compartimento interno. La flogosi articolare del carpo, in particolare quella a livello dell'articolazione tra scafoide e semilunare, provoca la distruzione del ligamento scafo-semilunare, con conseguente *instabilità del carpo*.

La *deviazione ulnare delle dita* (o “a colpo di vento”) è provocata dalla tumefazione dorsale delle MCF (**Fig. 3**) che determina la lussazione volare delle falangi prossimali sulle teste metacarpali, con stiramento del tendine estensore e suo scivolamento laterale (**Fig. 4**). In tal modo



Fig. 3 – Artrite delle MCF con sublussazione dorsale delle teste metacarpali.



Fig. 4 – Artrite delle MCF con iniziale deviazione delle dita “a colpo di vento”.

i muscoli estensori divengono flessori e adduttori delle dita. La *deformazione "en boutonnière"* (o "ad asola") è caratterizzata dall'estensione della MCP, dalla flessione con rigidità dell'IFP (che protrude attraverso la lacerazione del tendine estensore del dito) e dall'iperestensione delle IFD, mentre la *deformità "a collo di cigno"* consiste nella flessione della MCP, con iperestensione della IFP e flessione della IFD (**Fig. 5**). La *deformità delle dita "a martello"* è costituita dalla flessione isolata della IFD. È dovuta alla rottura del tendine dell'estensore lungo delle dita in prossimità della sua inserzione distale e alla conseguente retrazione dei tendini palmari. Il *pollice "a zeta"* consiste nella flessione della MCF con l'iperestensione della Interfalangea (IF). La sinovite della MCF determina distruzione dell'estensore breve e lussazione ulnare e volare dell'estensore lungo; in questo modo l'articolazione MCF subisce una progressiva sublussazione anteriore e l'IF assume un atteggiamento d'iperestensione. Il *pollice addotto* è determinato dalla lussazione dell'articolazione trapezio-metacarpale e dall'adduzione del primo metacarpo (**Fig. 6**). Tale adduzione s'instaura per la retrazione del muscolo adduttore del pollice. Lo squilibrio secondario dei muscoli estrinseci può determinare un'iperestensione della MCF. Può conseguire anche la flessione dell'IF (*"pollice a zeta invertito"*).



Fig. 5 – Deformità "a collo di cigno".



Fig. 6 – Deformità del "pollice addotto".

Gomiti. Sono coinvolti di frequente. L'interessamento dell'articolazione omero-ulnare causa limitazione dolorosa dell'estensione e lieve tumefazione tra epicondilo e olecrano. La compromissione dell'articolazione radio-omerale riduce la prono-supinazione dell'avambraccio. Non è rara la borsite olecranica.

Spalle. Sono interessate spesso. Il versamento, quando presente, si estrinseca anteriormente. Più comuni sono il dolore e la limitazione funzionale. Relativamente frequenti anche le lesioni, fino alla rottura completa, della cuffia dei rotatori. Per visualizzare la presenza di lesioni e versamenti articolari e periarticolari non evidenziabili con l'esame obiettivo è particolarmente utile l'ecografia.

Caviglie e piedi. L'interessamento flogistico può essere uniforme o limitato a singole articolazioni. L'articolazione tibio-tarsica viene coinvolta più di rado delle articolazioni del piede.

La tumefazione del collo del piede, specie a livello del malleolo esterno, è dovuta infatti all'interessamento dell'articolazione sottoastragolica che si manifesta con dolore alla volta plantare, accentuato nei movimenti di torsione del piede, e con impossibilità di camminare su terreni sconnessi. Il coinvolgimento delle articolazioni sottoastragaliche può portare alla *deformità in valgo del retro piede*.

Possono essere interessate anche altre articolazioni del tarso (tra astragalo e scafoide, tra calcagno e cuboide e tra scafoide e cuneiformi), con conseguente *collasso dell'arco longitudinale e piede piatto*.

Spesso si associa un impegno tenosinovitico, non sempre facilmente discriminabile, che aggrava il quadro sintomatico e compromette maggiormente la funzionalità articolare.

Le articolazioni dell'avampiede, in particolare le MTF, sono le più frequentemente colpite dall'AR. Inizialmente l'impegno dell'avampiede si manifesta con metatarsalgia e poi subentra una franca artrite delle articolazioni MTF. L'impegno di tali articolazioni porta al *crollò dell'arcata plantare trasversa*, per cui il piede appoggia in terra con tutte le teste metatarsali (anziché soltanto con la I e la V), con ipercheratosi delle teste metatarsali centrali. Successivamente, l'impegno delle MTF provoca sublussazione metatarsale plantare con *iperestensione delle MTF e flessione delle IF (dita "a martello")* dovuta anche al coinvolgimento dei muscoli intrinseci, che funzionano non da flessori delle MTF, ma da estensori, essendo i loro tendini migrati dorsalmente. Il cuscinetto fibroadiposo sotto le teste metatarsali scivola in avanti e le teste metatarsali restano prive della sua protezione nel contatto col suolo. Il dolore durante la deambulazione è ancora più intenso.

L'instabilità delle MTF, col conseguente scivolamento laterale dei tendini dei flessori ed estensori, provoca il *valgismo dell'alluce* e la *lussazione fibulare delle dita*. Quando la V MTF non devia, tali alterazioni conferiscono il tipico *aspetto triangolare* all'avampiede reumatoide.

Articolazioni coxofemorali. Sono colpite nel 25-30% dei casi di AR, spesso bilateralmente e in fase tardiva. Il loro interessamento è potenzialmente invalidante. Il tipico dolore d'anca è localizzato in sede inguinale, s'irradia alla faccia anteriore della coscia fino al ginocchio e posteriormente interessa i glutei. Il dolore, già presente a riposo, è intenso nella posizione eretta e durante la deambulazione. La compromissione iniziale riduce l'escursione articolare soprattutto a carico della rotazione interna e dell'abduzione. Può concomitare una borsite trocanterica. In stadio avanzato, i fenomeni distruttivi sinoviali possono causare la protrusione dell'acetabolo.

In caso di dolore persistente, con quadro radiologico normale, è necessario valutare, tramite Risonanza Magnetica (RM), l'eventualità di un'osteonecrosi asettica della testa femorale, spesso dovuta alla terapia steroidea.

Ginocchia. L'interessamento delle ginocchia è frequente e precoce, ed è caratterizzato da *versamento*, talora abbondante. Può causare *instabilità e deformità* articolare in valgo o in varo, sia determinando l'atrofia del quadricipite che compromettendo l'apparato capsuloligamentoso. Concomita contrattura in flessione che, se mantenuta a lungo (ad esempio, per l'utilizzo di un cuscino sotto il cavo popliteo durante la posizione supina), può causare lussazione posteriore della tibia per la prevalente azione dei muscoli ischio-crurali e quindi anchilosi in flessione.

Non è rara anche la possibilità che si formi una tumefazione a livello popliteo ("*cisti di Baker*") per l'aumento di pressione intr articolare, che, durante il movimento, può fare erniare la membrana sinoviale. Le cisti possono causare limitazione del movimento di flesso-estensione del ginocchio, comprimere vasi venosi con conseguente edema da stasi agli arti inferiori, infiltrarsi tra i muscoli del polpaccio, dove possono rompersi provocando dolore e tumefazione, simulando una tromboflebite (Fig. 7). Le cisti di Baker sono facilmente diagnosticabili con l'esame ecografico.



Fig. 7 – Tumefazione del polpaccio dovuta a rottura di una cisti di Baker.

Rachide vertebrale. Il rachide non viene quasi mai colpito dall'AR. Nel 30% dei casi fanno eccezione le *prime articolazioni della colonna cervicale* e, in particolare, le diartrosi tra l'atlante e il dente dell'epistrofeo: l'articolazione della parte posteriore dell'arco dell'atlante con la faccia articolare anteriore del dente dell'epistrofeo, l'articolazione della faccia articolare posteriore del dente con il legamento trasverso dell'atlante e le articolazioni interapofisarie. La sinovite a tali livelli è causa di usura dei tessuti articolari (ossa e parti molli) che determina nel tempo la comparsa di lassità legamentose, fino alla rottura del legamento trasverso, e di erosioni con conseguenti dislocazioni ossee. In questa sede, per la loro particolare gravità, vanno ricercate con radiografie, TC e RM:

- *sublussazione anteriore dell'atlante:* è l'alterazione più frequente, visibile con una radiografia in proiezione laterale della colonna cervicale in massima flessione, che evidenzia una distanza di oltre 3 mm tra il processo odontoide e l'arco anteriore dell'atlante. Può determinare una mielopatia cervicale da compressione;
- *risalita del dente:* è una delle situazioni più temibili in quanto il dente s'impegna nel forame occipitale e comprime il bulbo;
- *erosioni del dente:* causano instabilità articolare, sino alla frattura del dente;
- *lesioni a carico delle altre articolazioni sinoviali del tratto cervicale superiore:* possono provocare *slittamento delle vertebre* e compressione midollare, con comparsa di sintomatologia neurologica anche grave.

I pazienti con compromissione del rachide cervicale da AR possono presentare dolore e rigidità nei movimenti del collo, cefalea nucale, nevralgia occipitale ed episodi di disfunzione del midollo. I sintomi d'allarme della mielopatia cervicale sono i disturbi della sensibilità, la debolezza muscolare degli arti superiori e inferiori, la perdita di controllo degli sfinteri, i crampi muscolari.

A livello del *rachide dorsale e lombare* si può riscontrare una sinovite a livello delle articolazioni diartrodali tra le *faccette articolari posteriori*, in genere concomitante a discoartrosi allo stesso livello. Inoltre non è raro il *cedimento del soma vertebrale* come conseguenza dell'osteoporosi secondaria all'AR e della terapia con corticosteroidi.

In circa il 55% dei pazienti sono colpite anche le *articolazioni temporo-mandibolari*, con comparsa di dolore locale e difficoltà all'apertura orale e alla masticazione.

In presenza di ricorrenti episodi di disfonia, di dispnea, di stridore laringeo o di improvvisi abbassamenti di voce può essere presente, ancorché raro, il coinvolgimento delle articolazioni laringee, in particolare di quelle *crico-aritenoidee*.

Ancora più rara è un'ipoacusia da interessamento sinovítico delle *articolazioni tra gli ossicini dell'orecchio medio*.

MANIFESTAZIONI EXTRARTICOLARI

Sono presenti soprattutto in pazienti con AR sieropositive al FR e possono creare un notevole polimorfismo clinico.

1. Cute

- *Noduli sottocutanei.* Presenti nel 20-40% dei soggetti con AR, sono duri, non dolenti, mobili. Sono presenti nelle zone sottoposte a microtraumi e pressione, soprattutto sul lato ulnare dell'avambraccio, in prossimità dei gomiti, sulle tuberosità ischiatiche, sulle dita e sul dorso

delle mani (**Fig. 8**). La consistenza duro-elastica e la mancata scomparsa con la pressione li differenziano dalle cisti sinoviali.

- *Vasculiti cutanee.* Sono le manifestazioni più frequenti della *vasculite reumatoide*. La forma più comune è la vasculite delle arterie digitali che si manifesta col fenomeno di Raynaud o con microinfarti periungueali. Possono causare *ulcere* alle gambe, con necrosi cutanea.

A causa della terapia con steroidi, inoltre, la cute dei soggetti con AR è spesso sottile, fragile, atrofica e ricca di ecchimosi.



Fig. 8 – Presenza di numerosi noduli cutanei sulle dita delle mani.

2. Sistema nervoso periferico

- *Sindromi da intrappolamento.* Sono dovute alla compressione che le strutture articolari e tendinee esercitano sui nervi nei punti in cui essi sono contenuti in strutture inestensibili. Frequente è la *sindrome del tunnel carpale*, derivante dall'intrappolamento del nervo mediano a livello del canale del carpo. Causa parestesie con o senza dolore nel territorio d'innervazione del nervo mediano (prime tre dita e metà del quarto), soprattutto notturne, ingravescenti, e successivamente compaiono perdita del tatto, diminuzione della forza di presa e atrofia dell'eminenzia tenar. Può essere presente sin dalle prime fasi della malattia, spesso bilateralmente.
- *Neuropatia sensitiva distale.* Quadro scarsamente evolutivo, dovuto a vasculite dei *vasa nervorum* e caratterizzato da parestesie, soprattutto agli arti inferiori.
- *Mononeurite multipla.* È sostenuta da una vasculite necrotizzante. Alle parestesie segue un deficit motorio di uno o più nervi periferici, con paresi improvvise.

3. Sistema nervoso centrale

È coinvolto raramente e può essere dovuto a lesioni determinate da noduli reumatoidi o a vasculite reumatoide oltre che dalla compressione di strutture nervose a causa dell'interessamento atlo-epistrofeo. Tuttavia, nonostante la relativa frequenza di quest'ultimo, è raro che si manifestino i segni della *mielopatia cervicale*, per la notevole ampiezza dello spazio vertebrale a tale livello e per la lenta progressività delle lesioni.

Disturbi dell'umore come depressione, irritabilità, ansia sono abbastanza frequenti.

4. Sistema cardiocircolatorio

- *Pericardio.* La pericardite sintomatica è rara, ma con l'ecocardiografia un versamento di piccole dimensioni o un ispessimento dei foglietti pericardici è dimostrabile nel 30-50% dei casi.
- *Endocardio.* Di rado noduli reumatoidi possono localizzarsi a livello endocardico e determinare *alterazioni valvolari*.
- *Miocardio.* Un *interessamento miocardico* può essere secondario alla presenza di noduli, di vasculite oppure a deposizione di sostanza amiloide nel contesto del muscolo cardiaco. Spesso è

asintomatico, solo sporadicamente la miocardiopatia può causare scompenso cardiaco. L'elettrocardiogramma può rilevare *anomalie del ritmo*, dovute a lesioni reumatoidi miocardiche a livello del sistema di conduzione.

Nei pazienti con AR sono state osservate pure un'accelerazione dell'aterosclerosi e una maggior frequenza di *cardiopatía ischemica*, dovuta alla flogosi e alle terapie che, pur contrastando il processo flogistico e quindi abbassando il rischio di aterosclerosi, hanno ripercussioni sul metabolismo glico-lipidico e dell'omocisteina, che possono favorire le lesioni endoteliali.

5. Sistema respiratorio

L'interessamento *pleuropolmonare* è uno dei più frequenti.

- *Pleurite*. Malgrado sia rara a livello clinico, gli studi autoptici ne documentano una frequenza attorno al 50%.
- *Polmoni*. La *fibrosi interstiziale diffusa* è piuttosto frequente, anche se segni clinici conclamati compaiono solo nel 14% dei casi. L'ispessimento interstiziale inizia alle basi polmonari e può arrivare fino all'aspetto radiografico cosiddetto "a nido d'ape".
- *Pneumopatia nodulare*. È causata da noduli di dimensione varia (da alcuni mm a qualche cm) nel parenchima polmonare. In genere sono asintomatici e si riscontrano casualmente nelle radiografie del torace.
- *Sindrome di Caplan*. Consiste nella presenza di nodulosi polmonare multipla in pazienti con AR positivi al FR e sottoposti a inalazione di carbone, silice, asbesto, granito, gesso, fibre tessili. I noduli sono più grandi di quelli reumatoidi, probabilmente per iperreattività dei soggetti con AR all'inalazione di polveri.

Rara è l'*arterite polmonare*, la quale, come la fibrosi polmonare, può causare ipertensione polmonare.

Infine, varie complicanze polmonari (fibrosi, polmonite interstiziale acuta) possono essere causate da farmaci usati nella *terapia* dell'AR (come il methotrexate).

6. Apparato gastrointestinale

Si tratta in genere di *manifestazioni iatrogene*. I FANS, Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei, possono causare esofagite da reflusso, gastrite erosiva e ulcera peptica. Il methotrexate può causare enterite acuta ed epatopatia.

- *Xerostomia*. Dovuta alla compromissione delle ghiandole salivari tipica della sindrome di Sjögren, è spesso associata all'AR.

7. Occhi

- *Xerofthalmia e cheratoconjuntivite secca*. Sono le manifestazioni più frequenti, dovute al coinvolgimento delle ghiandole salivari tipico della sindrome di Sjögren.
- *Episclerite*. È l'infiammazione superficiale della sclera, che provoca dolorabilità dell'occhio e si risolve con terapia steroidea topica.

- *Sclerite*. Infiammazione profonda della sclera, dovuta a vasculite, che può causare la perdita della vista ed è caratterizzata da rossore all'occhio, intenso dolore, lacrimazione, fotofobia e deficit del *visus*. Colpisce entrambi gli occhi nel 70% dei casi; la sclerite anteriore è la più comune, è aggressiva, può portare a necrosi e ad assottigliamento sclerale. Nei casi più gravi, si può giungere alla perforazione della sclera (*scleromalacia perforans*). Talvolta la *cheratite*, che comporta offuscamento visivo, arrossamento e dolore, può associarsi alla vasculite.

8. Apparato urinario

- *Ren*e. Frequente è il *coinvolgimento di origine iatrogena* (ciclosporina, FANS e sali d'oro). Di rado il rene è colpito da vasculite e amiloidosi. La microalbuminuria è il rilievo più comune.
- *Sistema linfopoietico*
 - A. *Linfoadenomegalia*. Non è infrequente a carico di stazioni linfonodali drenanti le articolazioni colpite dal processo flogistico, in genere ascellari o inguinali, in cui i linfonodi sono palpabili, poco o non dolenti e mobili.
 - B. *Adenosplenomegalia*. È rilevante nel morbo di Still e nella sindrome di Felty.

9. Sintomi sistemici

Astenia, malessere, febbre, anoressia e dimagrimento, intensi particolarmente nelle fasi acute della malattia, sono dovuti alle citochine proflogogene.

10. Varianti cliniche

- *Sindrome di Felty*. AR sieropositiva con FR ad alto titolo (frequente è il reperto di noduli reumatoidi sottocutanei), splenomegalia e leucopenia (granulocitopenia).
- *Morbo di Still dell'adulto*. Raro, simile alla forma giovanile, caratterizzato da puntate di febbre elevata, con *rash* cutaneo evanescente e poliartrite.
- *AR a esordio senile*. Inizia a un'età superiore ai 60 anni e ha la stessa distribuzione nei due sessi. Insorge sovente in modo acuto e simile alla polimialgia reumatica, coinvolgendo per prime le grandi articolazioni, in particolare le spalle. Nell'AR senile è più frequente la compromissione delle condizioni generali (astenia, anoressia, dimagrimento), i valori dei parametri di flogosi (VES e PCR) sono più elevati, il FR è meno spesso positivo.
- *AR aggressiva*. Presenta fattori predittivi negativi, quali sesso femminile, alto numero di articolazioni tumefatte, erosioni precoci, positività ad alto titolo del FR, valori persistentemente elevati di VES e PCR, positività dell'HLA-DRB1 e degli *anticorpi anti-peptide citrullinato* (anti-CCP). I pazienti con AR aggressiva difficilmente rispondono ai trattamenti di fondo in monoterapia e/o agli steroidi, continuano ad avere un alto numero di articolazioni tumefatte, presentano nuove erosioni ossee e spesso complicanze extrarticolari.

ESAMI BIOUMORALI

Il dosaggio dei *parametri di flogosi* è di basilare importanza nella diagnosi e soprattutto nel monitoraggio dell'attività di malattia e dell'efficacia della terapia instaurata. Gli indici bioumorali

dosati più comunemente sono la VES, la Proteina C Reattiva (PCR), le α_2 -globuline e l' α_1 -glicoproteina acida. Questi indici aumentano nelle fasi di attività della malattia e si riducono, fino a normalizzarsi, nelle fasi di remissione spontanea o indotta dalla terapia. La PCR è la sostanza che più fedelmente e precocemente segue l'andamento clinico dell'artrite; inoltre dà utili indicazioni sull'estensione del processo flogistico, correlato all'entità dell'innalzamento dei suoi livelli sierici.

Il *Fattore Reumatoide* (FR) è un'immunoglobulina M con attività autoanticorpale diretta verso determinanti antigenici del frammento Fc delle IgG, spesso – a torto – identificato come il *marker* dell'AR. In realtà, la presenza del FR in corso di AR non è né altamente sensibile né specifica, ritrovandosi in molte altre malattie, come nelle connettiviti, nelle malattie infettive, nelle infiammazioni croniche polmonari ed epatiche, nelle neoplasie, nelle crioglobulinemie, e anche in soggetti sani, soprattutto se anziani. La presenza e l'assenza del FR dividono la malattia in AR *sieropositiva* (70-75% dei casi) e AR *sieronegativa*. Il FR può avere importanza prognostica quando, persistendo ad alti titoli, aiuta a differenziare, insieme ad altri parametri sierici e clinici, la variante aggressiva, mentre ha scarso valore predittivo per la diagnosi e non ha utilità nel *follow-up* della malattia.

Oltre al FR IgM esistono *FR di tipo IgG e IgA*, spesso presenti nelle AR sieronegative, ma dosabili soltanto con metodiche ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e RIA (*Radioimmunoassay*). Il test effettuato comunemente nei laboratori è il latextest (o RA-test), che utilizza particelle di lattice di polistirene rivestite di IgG umane.

Gli *anticorpi anti-peptide citrullinato (anti-CCp)* hanno dimostrato un'alta specificità (96-98%) per l'AR. Sono presenti nel siero dei pazienti affetti da AR sin dalle prime fasi di malattia e hanno valore predittivo per l'erosività ossea.

Il 25-50% dei pazienti con AR presenta una moderata *anemia* “da malattie croniche” (sideropenia, transferrina ridotta, ferritina normale o aumentata). Può intervenire anche un'*anemia sideropenica* (in genere da sanguinamento gastrointestinale causato dai FANS).

Alcuni pazienti con AR hanno *leucocitosi* (spesso causata dall'uso degli steroidi), mentre la presenza di leucopenia e/o piastrinopenia può essere causata dal trattamento con immunosoppressori. È possibile osservare una *piastrinosi* correlata alle fasi di attività della malattia.

Un elevato numero di pazienti presenta *ipergammaglobulinemia*.

Esame del liquido sinoviale. Nei pazienti con AR, il liquido sinoviale è *torbido, fluido* (per la depolimerizzazione dell'acido ialuronico), il *coagulo mucinico è friabile* e, se lasciato in provetta, *può coagulare*. La concentrazione di *glucosio è ridotta*. Il numero di *globuli bianchi è moderatamente aumentato* (5-50.000 cellule/mm³) e, a fresco, è possibile visualizzare cellule con inclusioni citoplasmatiche periferiche rotondeggianti, i cosiddetti *ragociti*.

Esami strumentali. Tra gli esami strumentali d'immagine, la *radiologia convenzionale* resta la tecnica più idonea a confermare la diagnosi di AR e a monitorare le lesioni nel tempo, che consente d'indagare tutte le articolazioni interessate dall'AR. Nelle fasi precoci può risultare o del tutto negativa o individuare la *tumefazione delle parti molli* periarticolari e l'*osteoporosi iuxtaarticolare*, che può assumere specificità se compare simmetricamente alle piccole articolazioni delle mani e dei piedi; in una fase successiva rileva la riduzione dell'interlinea articolare e le erosioni articolari. La *riduzione dell'interlinea articolare* è dovuta alla riduzione di spessore della cartilagine articolare; è una riduzione uniforme e non limitata alle zone di carico come nell'artrosi. Le *erosioni* sono le alterazioni radiologiche più specifiche dell'AR (il 75% dei pazienti le sviluppa entro i primi due anni dall'esordio). Compaiono dapprima in sede marginale, a livello delle zone di osso non ricoperte di cartilagine, comprese tra l'inserzione capsulare e la cartilagine articolare, dove assumono l'aspetto caratteristico “a colpo d'unghia”, e in seguito si estendono a tutta l'epifisi ossea (**Fig. 9**).

Nello stadio avanzato, l'esame radiografico può visualizzare la scomparsa delle rime articolari, l'*anchilosi articolare* (tipica quella a livello delle ossa del carpo), numerose e grossolane erosioni con formazione di *geodi* (aree osteolitiche non circondate da orletto, sempre in comunicazione con l'articolazione) (Fig. 10) e le tipiche *sublussazioni* e *lussazioni articolari*.

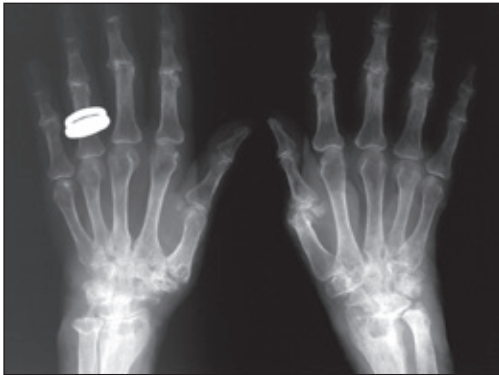


Fig. 9 – Rx: gravi erosioni al carpo ed alle articolazioni interfalangee prossimali in corso di AR.

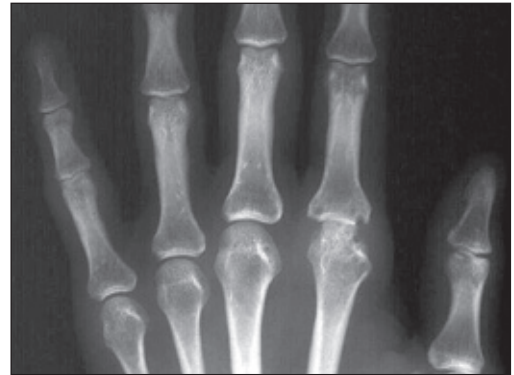


Fig. 10 – Rx: osteoporosi iuxta-articolare; la freccia indica riduzione della rima articolare e erosioni "bacciate" marginali a livello della II MCF.

L'*ecografia* è una tecnica sempre più utilizzata che consente d'indagare non solo le lesioni flogistiche dei tessuti molli periarticolari, come tendini, ligamenti, muscoli, nervi periferici e tessuto sottocutaneo, ma anche quelle articolari a carico della sinovia, della capsula, della cartilagine e della corticale ossea. Nel paziente con AR essa permette, infatti, di esaminare il panno sinoviale, la sede e l'entità dei versamenti e la presenza di erosioni ossee non ancora visibili all'esame radiografico standard (Figg. 11-12). Lo studio ecografico con metodica *power-doppler* fornisce informazioni sulla vascolarizzazione del panno sinoviale e sulla sua attività flogistica. Altri vantaggi dell'ecografia sono i costi contenuti, la rapidità dell'esame e l'assenza di radiazioni, oltre alla non-invasività, contrariamente all'*artroscopia*, la cui utilità è legata alla possibilità di eseguire una biopsia mirata, che, tuttavia, difficilmente consente una diagnosi certa di AR.

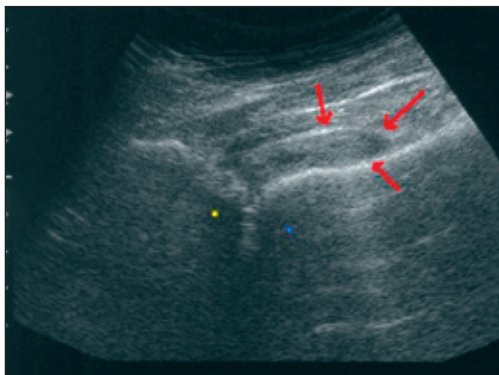


Fig. 11 – Panno sinoviale e versamento articolare in ecografia coxofemorale.

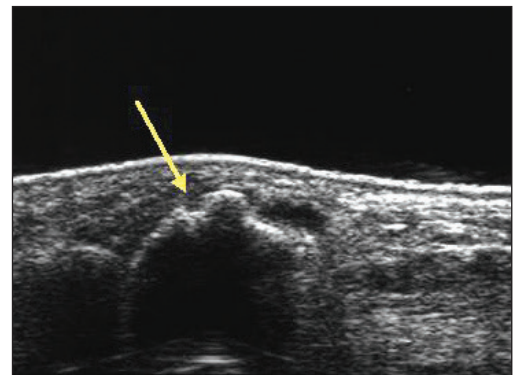


Fig. 12 – Erosione di una testa metacarpale visibile in ecografia.

Altri esami, come la *tomografia computerizzata* e la *RM* hanno, a causa dei costi elevati, un utilizzo limitato allo studio di situazioni particolari, quali la compromissione midollare conseguente alla patologia cervicale. A livello delle articolazioni delle mani e dei polsi, la *RM* contra-

stata con il gadolinio identifica con grande accuratezza la flogosi sinoviale, l'edema dell'osso subcondrale e le iniziali erosioni, risultando, in casi selezionati, d'insostituibile utilità nella diagnosi precoce di AR.

DIAGNOSI

La diagnosi di AR è soprattutto clinica. Quando la malattia è conclamata e la sintomatologia clinica è evidente, la diagnosi risulta notevolmente semplice, anche per la positività delle indagini bioumorali e d'immagini. Per scopi di ricerca possono risultare utili i nuovi *criteri classificativi* elaborati dall'American Rheumatism Association, che sostituiscono i criteri elaborati nel 1988 (**Tab. 1**).

Difficile può essere la diagnosi nelle fasi iniziali, quando le manifestazioni dell'AR sono ancora aspecifiche e possono mimare quelle presenti in altre artriti. Può essere utile ricordare pure che una terapia corticosteroidica o antinfiammatoria può mascherare le caratteristiche della malattia ed è pertanto raccomandabile non intraprenderla prima della diagnosi.

È tuttora dibattuto fino a quando si possa parlare di *early arthritis* (durata di malattia di 12, 6 o addirittura 3 mesi), quando si possa differenziare l'AR precoce dall'artrite indifferenziata e quando sia opportuno iniziare la terapia di fondo, anche aggressiva, dell'AR.

La *diagnosi differenziale* dev'essere posta con altre malattie reumatiche, quali artriti sieronegative, artriti microcristalline, connettiviti, polimialgia reumatica, fibromialgia, osteoartrosi.

Criteri classificativi per AR (algoritmo a punteggio: sommare lo *score* delle categorie A-D); per classificare un paziente come AR definita, è necessario un punteggio totale > 6.

Popolazione-obiettivo (chi dev'essere testato?): pazienti che hanno:

1. almeno 1 articolazione con sinovite clinica sicura (tumefazione);
2. una sinovite non meglio spiegata da altra malattia.

A. Coinvolgimento articolare	
1 grandi articolazioni	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	3
>10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)	5
B. Sierologia (è necessario almeno 1 test per la classificazione)	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
C. Reattanti di fase acuta (è necessario almeno 1 test per la classificazione)	
PCR elevata o VES elevata	0
PCR normale e VES normale	1
D. Durata dei sintomi	
< 6 settimane	0
> 6 settimane	1

Tabella 1 – Criteri classificativi per AR.

La *valutazione* del paziente con AR mediante indici standardizzati è utile a monitorare l'andamento della malattia ed è indispensabile per la ricerca. Gli indici di valutazione del dolore, della disabilità e della qualità di vita sono riportati nel capitolo specifico.

Per valutare l'*attività di malattia* viene utilizzato il *DAS28*, un indice composito raccomandato dall'EULAR (European League Against Rheumatism), che valuta il numero di articolazioni dolenti e quello di articolazioni tumefatte (su 28 esaminate), la VES e l'attività globale di malattia o stato generale di salute (Fig. 13). Viene utilizzato per valutare la risposta al trattamento e per definire la *fase di remissione*, definita tale con un punteggio < 2.6 mantenuto per almeno 2 mesi.

Elementi di sospetto di AR in fase iniziale (Emery P e coll., 2002).

1. Presenza di tumefazione di 3 o più articolazioni.
2. Interessamento delle MTF/MCF con test della compressione positivo (segno della gronda o squeeze test).
3. Rigidità mattutina maggiore di 30 minuti.

DECORSO E PROGNOSI

L'AR è una malattia cronica ingravescente, caratterizzata da molteplici possibilità di decorso, che può causare lesioni articolari ed extrarticolari di diversa gravità. Generalmente decorre con fasi di attività alternate a fasi di remissione, con progressivo coinvolgimento di un numero sempre maggiore di articolazioni e aggravamento delle lesioni nelle sedi già colpite.

La variabilità dei periodi di attività e di remissione identifica un vasto *range* di casi, da quelli che vanno (o spontaneamente o per effetto della terapia) in remissione dopo pochi mesi dall'esordio a quelli che, malgrado la diagnosi precoce e un trattamento adeguato, decorrono verso il peggioramento.

Complessivamente la prognosi *quoad valetudinem* della malattia non adeguatamente trattata è grave. L'impegno articolare ha un carattere rapidamente evolutivo, con erosioni articolari alla RM nucleare nel 75% dei pazienti entro il primo anno di malattia. Dopo 10-20 anni di malattia, una percentuale variabile tra il 36 e l'80% presenta una grave disabilità. Deve sospendere definitivamente l'attività lavorativa dopo 5 anni di malattia il 40% dei pazienti, dopo 10 anni il 50% e dopo 15 anni il 67%. Recentemente tali percentuali sono state ridotte sensibilmente dall'effettuazione di un trattamento precoce e adeguato.

Per quanto riguarda la prognosi *quoad vitam*, nonostante l'AR sia ritenuta una malattia non fatale, alcuni studi dimostrano che la sopravvivenza dei pazienti affetti da AR è lievemente inferiore a quella di soggetti di pari età e sesso. La mortalità risulta più elevata nei pazienti con manifestazioni extrarticolari. Il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare, e in particolare la cardiopatia ischemica, rappresenta una delle più frequenti cause di morte.

Non di rado la morte avviene per malattie iatrogene legate all'uso dei FANS o immunosoppressori, soprattutto infezioni e malattie renali e gastrointestinali.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Dato che una terapia eziologia dell'AR non può esistere, l'obiettivo della terapia farmacologica è quello di migliorare la sintomatologia e di rallentare l'evoluzione della malattia fino a raggiungere una remissione duratura.

Gli schemi di trattamento prospettati sono molteplici. Gli interventi terapeutici devono essere personalizzati al singolo paziente e adeguati al suo stato clinico. Per l'effettuazione

delle terapie mediche e riabilitative è indispensabile instaurare una *buona relazione col paziente* e ottenerne la fiducia e la collaborazione, informarlo correttamente sulla malattia vincendo la tendenza a considerarne il decorso e la prognosi imm modificabili. Saranno così evitate al paziente ansie e reazioni depressive inutili e dannose che causano una scarsa *compliance* alla terapia.

La terapia farmacologica può essere distinta in sistemica e locale. La *terapia sistemica* si attua coi farmaci *sintomatici*, FANS e steroidi, e coi farmaci “*di fondo*” che comprendono molecole in grado di modificare il decorso della malattia (DMARDs: *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*).

La *terapia locale* consta di trattamenti mirati alla riduzione della flogosi tramite *infiltrazioni intra- o periarticolari di cortisonici ritardo*. Si utilizzano nelle forme mono-oligoarticolari, nelle articolazioni resistenti al trattamento sistemico, nelle tenosinoviti, nelle borsiti e nelle cisti sinoviali.

La *riduzione*, o, se possibile, la *sospensione*, dei farmaci sintomatici, FANS e steroidi, è indicata quando l'attività di malattia è controllata dalla terapia di fondo.

Negli ultimi dieci anni la *strategia terapeutica* ha capovolto gli schemi della “piramide terapeutica”, secondo la quale la prima terapia da effettuare nei primi anni di malattia era basata sul solo trattamento sintomatico. Le attuali strategie di trattamento per l'AR contemplano la somministrazione di DMARDs, da soli o in combinazione, il più precocemente possibile, in quanto la rapida soppressione di attività della malattia è correlata alla riduzione del danno articolare radiologico irreversibile. Il *tight control* (“stretto controllo”) è una strategia di trattamento su misura per ogni singolo paziente con AR, con l'obiettivo di raggiungere una bassa attività o remissione di malattia entro un certo periodo di tempo. Il *tight control* deve includere un monitoraggio attento e continuo dell'attività della malattia, e precocemente devono essere considerati, se necessari, aggiustamenti o cambi di terapia.

Un concetto correlato è il cosiddetto *treatment to target*, per il quale il trattamento dell'AR deve basarsi su una decisione condivisa tra paziente e reumatologo; l'obiettivo primario del trattamento è di massimizzare a lungo termine la qualità di vita attraverso il controllo dei sintomi, la prevenzione del danno strutturale, la normalizzazione della funzione e della partecipazione sociale. L'abrogazione dell'infiammazione è il modo più importante per raggiungere tali obiettivi; il *treatment to target*, che misura l'attività di malattia e aggiusta la terapia, ottimizza i risultati nell'AR.

1. Farmaci sintomatici

- **FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei).** Vengono adoperati sin dalle fasi di esordio della malattia in quanto *attenuano la sintomatologia dolorosa e riducono la flogosi articolare e la rigidità mattutina senza modificare l'andamento della malattia*. Il loro meccanismo d'azione principale è l'*inibizione della sintesi delle prostaglandine* mediante l'inibizione della ciclossigenasi (COX), l'enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandine. I FANS con azione elettiva anti-COX-2, cioè contro la ciclossigenasi indotta dalla flogosi, hanno minori effetti indesiderati a livello gastrico e renale. Per migliorare la tollerabilità gastrica di alcuni FANS è consigliabile l'associazione con farmaci protettori della mucosa gastrica.
- **Corticosteroidi.** In reumatologia sono utilizzate preferenzialmente le molecole con *breve durata d'azione*, quali il 6-metilprednisolone, il prednisone e il deflazacort, farmaci ad alta azione antinfiammatoria che vanno somministrati a *basso dosaggio*. Nei casi senza manifestazioni extrarticolari la dose non dovrebbe superare i 5 o, al massimo, i 10 mg di prednisone equivalenti per *via orale*, in un'unica somministrazione *al mattino* per non interferire sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

2. Farmaci “di fondo” (DMARDs)

I farmaci “di fondo” sono capaci di modificare l’andamento della malattia agendo sui meccanismi patogenetici; costituiscono, pertanto, il cardine del trattamento farmacologico dell’AR. Sono identificati come “immunosoppressori” soprattutto per il loro effetto soppressore sulla proliferazione dei linfociti T.

Attualmente i farmaci maggiormente utilizzati sono gli antimalarici di sintesi, il Methotrexate (MTX), la leflunomide e i farmaci “biologici”.

- *Antimalarici di sintesi: cloroquina e idrossicloroquina.* Hanno ottima tollerabilità e buona efficacia nella terapia dell’AR. Sono farmaci di prima scelta nei pazienti con AR non aggressiva di recente insorgenza, nell’AR dell’anziano e nei pazienti che non possono eseguire un regolare monitoraggio clinico e laboratoristico.
- *Farmaci citotossici*
Methotrexate. È il più usato nel trattamento dell’AR, per la *provata efficacia* e la *scarsa tossicità* anche negli studi a lungo termine. Il *meccanismo d’azione* principale del MTX ad alte dosi è l’inibizione della sintesi purinica mediante l’inibizione di enzimi folato-dipendenti, tra cui la diidrofollato-reduttasi. Alle dosi impiegate nella terapia dell’AR ha un’azione inibitrice dell’IL-1. Può causare effetti avversi sulla crasi ematica e sulla funzione epatica, che vanno dunque monitorizzate con regolarità.
Leflunomide. È un profarmaco, il cui metabolita attivo *inibisce la proliferazione dei linfociti T attivati*, impedendo la sintesi pirimidinica. La sua efficacia clinica e radiologica è comparabile al MTX. Gli eventi avversi comprendono disturbi gastrointestinali, ipertensione, cefalea, epatotossicità e perdita di capelli, predisposizione alle infezioni e neuropatia periferica.
- *Farmaci biologici.* Sono ottenuti mediante biotecnologie, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici della malattia. Hanno rivelato notevole e rapida efficacia nel trattamento dell’AR, superiore ai trattamenti convenzionali sull’evoluzione della malattia e sulla rispettiva qualità di vita. Sono assai efficaci, sia in monoterapia che in combinazione con MTX, ma il loro uso è gravato da costi elevati e da tossicità, quali infezioni, talora gravi, e dalla riaccensione di un processo tubercolare latente, attualmente minimizzato dalla profilassi. Sono utilizzati soprattutto nei pazienti con AR persistentemente attiva nonostante un adeguato trattamento con MTX o altri farmaci di fondo.
- *Farmaci anti-TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab).* Bloccano l’attività del TNF- α , principale citochina pro-infiammatoria.
- *Farmaci anti-IL6.* Il *tocilizumab*, farmaco che blocca l’IL6, ha efficacia e sicurezza a breve termine e sembra ridurre l’evolutivezza delle erosioni.
- *Farmaci contro i linfociti T attivati.* L’*abatacept* modula selettivamente la co-stimolazione delle cellule T.
- *Farmaci anti-CD20 attivati.* Il *rituximab* si rivolge contro i linfociti B attivati che presentano il *marker* di superficie CD20.

BIBLIOGRAFIA

- ALETAHA D., NEOGI T., SILMAN A.J., FUNOVITS J., FELSON D.T., BINGHAM C.O. ET AL. (2001³), *Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*, in «Arthr. Rheum.», 62, pp. 2569-2681.
- ARNETT F.C., EDWORTHY S.M., BLOCH D.A., MC SHANE D.J., FRIES J.F., COOPER N.S. ET AL. (1988), *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*, in «Arthr. Rheum.», 31, pp. 315-324.
- BARTON A., WORTHINGTON J. (2009), *Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: An emerging picture*, in «Arthr. Rheum.», 61, pp. 1441-1446.
- BASCHANT U., LANE N.E., TUCKERMANN J. (2012), *The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis*, in «Nat. Rev. Rheumatol.», 8, pp. 645-655.
- BRANDTZAEG P. (1997), *Review article: Homing of mucosal intestinal immune cells a possible connection between intestinal and articular inflammation*, in «Aliment. Pharmacol. Ther.», 11, suppl. 3, pp. 24-39.
- EMERY P. (2006), *Clinical review treatment of rheumatoid arthritis*, in «BMJ», 332, pp. 152-155.
- EPIS O.M., GIACOMELLI L., DEIDDA S., BRUSCHI E. (2013), *Tight control applied to the biological therapy of rheumatoid arthritis*, in «Autoimm. Rev.», 12, pp. 839-841.
- FIRESTEIN G.S. (2001⁶), *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*, in S. Ruddy, E. Harris, C. Sledge (eds.), *Kelly's Textbook of Rheumatology*, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 921-966.
- HAUGEBERG G., UHLIG T., FALCH J.A., HALSE J.I., KVIEN T.K. (2000), *Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: Frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register*, in «Arthr. Rheum.», 43, pp. 2776-2784.
- HUIZINGA T.W.J., AMOS C.I., VAN DER HELM-VAN MIL A.H.M. ET AL. (2005), *Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specific city of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins*, in «Arthr. Rheum.», 52, pp. 3433-3438.
- KAPLAN M.J. (2006), *Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis*, in «Curr. Opin. Rheumatol.», 18, pp. 289-297.
- KIRKHAM B.W., LASSERE M.N., EDMONDS J.P. ET AL. (2006), *Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis in a two-year prospective study (the Damage Study Cohort)*, in «Arthr. Rheum.», 54, pp. 1122-1131.
- KLEYER A., SCHEIT G. (2014), *Arthritis and bone loss: A hen and egg story*, in «Curr. Opin. Rheumatol.», 26, pp. 80-84.
- LANSBURY J., HAUT D.D. (1956), *Quantitation of the manifestations of rheumatoid arthritis. 4.: Area of joint surfaces as an index to total joint inflammation and deformity*, in «Am. J. Med. Sc.», 232, pp. 150-155.
- MEYER O., LABARRE C., DOUGADOS M., GOUPILLE P., CANTAGREL A., DUBOIS A. ET AL. (2003), *Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage*, in «Ann. Rheum. Dis.», 62, pp. 120-126.
- NAM J.L., RAMIRO S., GAUJOUX-VIALA C., TAKASE K., LEON-GARCIA M., EMERY P. ET AL. (2014), *Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis*, in «Ann. Rheum. Dis.», 73, pp. 516-528.
- ORSTAVIK R.E., HAUGEBERG G., UHLIG T., MOWINCKEL P., FALCH J.A., HALSE J.I. ET AL. (2004), *Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: Incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables*, in «Ann. Rheum. Dis.», 63, pp. 177-182.
- SCOTT D.L., WOLFE F., HUIZINGA T.W.J. (2012), *Rheumatoid arthritis*, in «Lancet», 376, pp. 1094-1108.
- SHARP J.T., YOUNG D.Y., BLUHM G.B., BROOK A., BROWER A.C., CORBETT M. ET AL. (1985), *How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis?*, in «Arthr. Rheum.», 28, pp. 1326-1335.
- SMOLEN J.S., ALETAHA D., BIJLSMA J.W., BREEDVELD F.C., BOUMPAS D., BURMESTER G. ET AL. (2010), *T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force*, in «Ann. Rheum. Dis.», 69, pp. 631-637.
- SMOLEN J.S., LANDEWÉ R., BREEDVELD F.C., BUCH M., BURMESTER G. ET AL. (2014), *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs 2013 update*, in «Ann. Rheum. Dis.», 73, pp. 492-509.

- STASTNY P. (1978), *Association of the B-cell alloantigen DR α 4 with rheumatoid arthritis*, in «N. Engl. J. Med.», 298, pp. 869-871.
- STOLT P., BENGTSSON C., NORDMARK B. ET AL. (2003), *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases*, in «Ann. Rheum. Dis.», 62, pp. 835-841.
- TAMAI M., KAWAKAMI A., UETANI M., TAKAO S., RASHID H., TANAKA F. ET AL. (2006), *Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: Results from prospective clinical examination*, in «Ann. Rheum. Dis.», 65, pp. 134-135.
- THOMPSON P.W., SILMAN A.J., KIRWAN J.R., CURREY H.L. (1987), *Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response*, in «Arthr. Rheum.», 30, pp. 618-623.
- TURCAPAR N., DEMIR O., ATLI T., KOPUK M., TURGAY M., KINIKLI G. ET AL. (2006), *Late onset rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory comparisons with younger onset patients*, in «Arch. Gerontol. Geriatr.», 42, pp. 225-231.
- VAN DER HELM-VAN MIL A.H.M., VERPOORT K.N., BREEDVELD F.C., TOES R.E., HUIZINGA T.W.J. (2005), *Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis*, in «Arthr. Res. Ther.», 7, 949-958.
- VAN OOSTERHOUT M., BAJEMA I., LEVARHT E.W., TOES R.E., HUIZINGA T.W.J., VAN LAAR J.M. (2008), *Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis*, in «Arthr. Rheum.», 58, pp. 53-60.
- ZEIDLER H. (2012), *The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis*, in «J. Rheumatol.», 39, pp. 212-217.