

Università degli Studi di Napoli Federico II
Facoltà di Medicina e Chirurgia



DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in
Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

DIRETTORE: PROF. GIANNI MARONE

TESI DI DOTTORATO

La fatica Reumatoide: nuovi approcci clinici e riabilitativi

Relatore
Ch.mo Prof. Alfredo Postiglione

Candidato
Dott. Salvatore Iervolino

ANNO ACCADEMICO 2013 – 2014

XXVII Ciclo

SOMMARIO

Introduzione	3
Progetto di ricerca 1	5
Progetto di ricerca 2	9
Discussione	14
Conclusioni	16
Tabelle e figure	17
Referenze	22

Introduzione

La fatica è la sensazione duratura di debolezza, mancanza di energia, stanchezza o spossatezza, riferita dal 40%-80% dei pazienti con artrite reumatoide (AR) come il loro sintomo più invalidante.^{1,2} Poiché è considerato un sintomo “extra-articolare”, poca attenzione è stata dedicata alla sua natura multidimensionale ed ai suoi effetti sulla qualità della vita dei pazienti.

In particolare l'AR rappresenta una delle principali cause di disabilità, a causa del coinvolgimento non solo della dinamica e morfologia articolare, ma anche a causa di modifiche della massa muscolare.³ È interessante ad esempio ricordare che l'HAQ-score (Health assessment questionnaire), indice di funzionalità articolare, risulta inversamente correlato alla massa muscolare degli arti (ALM; una misura surrogata di massa scheletrica muscolare), e direttamente correlato alla massa grassa degli arti.³ Questo evidenzia come una riduzione della muscolatura scheletrica determina un peggioramento della performance articolare. Sia la riduzione della massa muscolare che l'aumento della massa grassa, fenomeno noto come cachessia, sono evidenti in pazienti con AR. Infatti la whole-body dual x-ray absorptiometry (DXA) mostra che il 67% dei soggetti con AR ha riduzione della muscolatura e l'80% è obeso.³

A differenza del dolore e della disabilità, la fatica è raramente affrontata come un obiettivo terapeutico primario, nonostante l'indicazione del gruppo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) a considerarla come fondamentale target clinico e la raccomandazione a misurare la fatica ad ogni controllo.⁴

La fatica “reumatoide” è correlata almeno in parte all'aumento della produzione delle citochine pro-infiammatorie, soprattutto il TNF- α e l'IL-6 ed ai loro effetti metabolici su muscoli e tessuto adiposo. Da diversi anni, ormai, queste molecole rappresentano il target specifico di farmaci cosiddetti “biologici”, proteine di sintesi che bloccano l'effetto delle principali sostanze pro-

infiammatorie coinvolte nella patogenesi dell'AR. D'altro canto, protocolli specifici per la terapia medica/riabilitativa della fatica, sono attualmente inesistenti.

Storicamente, l'esercizio fisico è stato prescritto per alleviare il dolore delle articolazioni e migliorarne l'escursione. Negli ultimi decenni l'esercizio è stato finalizzato al miglioramento della forza muscolare e della capacità aerobica per migliorare le capacità funzionali, anche in pazienti con malattie autoimmuni muscolo-scheletriche.² Tuttavia, la fatica è raramente valutata come end-point principale.^{5,6,7}

Progetto di ricerca

Il progetto di ricerca sviluppato nel periodo di Dottorato, è stato finalizzato alla valutazione dell'efficacia ed alla messa a punto di progetti riabilitativi intensivi tradizionali e/o mediante nuove tecnologie per la terapia della fatica "reumatoide".

Il progetto si è articolato in 2 differenti momenti:

1. Valutare l'efficacia di un progetto riabilitativo tradizionale intensivo personalizzato nel ridurre la fatica di pazienti con AR inveterata, in high disease activity e severa compromissione funzionale
2. Valutare l'efficacia di un progetto riabilitativo estensivo basato su nuove tecnologie disponibili sul mercato, nel ridurre la fatica e migliorare la funzione articolare in giovani pazienti con AR.

1. Efficacia di un programma riabilitativo intensivo nel migliorare fatica e funzione in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con farmaci biologici: studio pilota.

In una prima fase abbiamo valutato la capacità muscolare e funzionale residua di pazienti con AR dopo terapia riabilitativa tradizionale. In particolare è noto che interventi finalizzati all'aumento della massa muscolare nei pazienti con AR possono migliorare le prestazioni fisiche e ridurre la morbilità e la mortalità per condizioni legate prevalentemente al rischio cardio-vascolare.³ Ad oggi, molti reports mostrano che i farmaci cosiddetti biologici, in particolare i bloccanti il TNF- α , migliorano la fatica in AR. Il nostro studio, in questa fase, ha valutato l'efficacia di un progetto riabilitativo intensivo personalizzato nel ridurre la fatica di pazienti con AR in high disease activity

e con severa compromissione funzionale, trattati con DMARDs (farmaci di fondo antireumatici) biologici. L'end-point secondario è stato valutare la relazione disease activity-fatica.

Metodi

Sono state arruolate 38 pazienti consecutive di sesso femminile con diagnosi di AR secondo i criteri ACR 1987 rivisitati, presso l'Unità di Riabilitazione Reumatologica della Fondazione "Salvatore Maugeri" di Telese Terme.⁸ Tutte erano in high disease activity (DAS-28 > 5.1) e in terapia con un agente biologico da almeno 12 mesi. A T0 è stata effettuata una valutazione clinica comprendente il Disease Activity Score (DAS-28) secondo la VES, numero di articolazioni dolenti (TJC), conta delle articolazioni tumefatte (SJC), lo stato di salute globale (GH) e le misure di funzione e fatica, incluso l'HAQ (Health Assessment Questionnaire) e la FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Il campione è stato classificato in base a criteri stabiliti per function impairment in 4 classi. Classe funzionale (FC) I comprende gli individui senza difficoltà nella vita quotidiana, FC II include quelli con lievi limitazioni, FC III include coloro che sono in parte dipendenti da altri e FC IV comprende coloro che sono totalmente dipendenti da altre persone nella vita quotidiana.⁹

Progetto riabilitativo

Tutti i soggetti sono stati sottoposti due volte/giorno a riabilitazione intensiva per una durata di 4 settimane. La riabilitazione consisteva di un approccio multidisciplinare gestito da medici, terapeuta occupazionale, psicologo, bio-ingegnere e fisioterapisti. I programmi di riabilitazione erano volti a migliorare la capacità aerobica, la forza muscolare, la mobilità e l'equilibrio. Includevano strumenti come la terapia occupazionale e di auto-gestione. Al momento della dimissione, i soggetti sono stati istruiti a mantenere la loro attività fisica e la dieta abituale durante

il periodo di sperimentazione. Al fine di evitare eventuali fattori confondenti, la terapia medica (FANS e cortisonici) è stata mantenuta come riportato nei 3 mesi prima dell'arruolamento.

Le variabili cliniche e di laboratorio sono state rivalutate al termine del trattamento riabilitativo (T1) e dopo 3 (T2), 6 (T3) e 9 (T4) mesi.

Sono stati esclusi pazienti con: età <18 anni, classe funzionale di AR <II, intolleranza all'esercizio, alterazioni cognitive, terapia medica anti-reumatica e/o anti-infiammatoria instabile durante il follow-up, cachessia correlata ad altre condizioni (cancro, HIV+, ecc.), condizioni cliniche instabili, gravidanza.

Risultati

A causa dell'intolleranza all'esercizio fisico, 6 pazienti sono state escluse, così 32 (età media: 62.63 ± 13.35 anni; durata media di malattia: 14.87 ± 6.37 anni) hanno concluso il programma riabilitativo di 4 settimane. Tutti i pazienti erano in terapia con un secondo agente biologico da un periodo medio di 16 ± 3 mesi (2 etanercept, 3 adalimumab, 2 infliximab più methotrexate 15 mg/week, 3 abatacept, 9 tocilizumab, 9 rituximab più methotrexate, 6 golimumab più methotrexate 15 mg/week e 6 certolizumab). Nel campione, 7 (21,9%), 15 (46.9%) e 10 (31.3%) risultarono in II, III and IV FC rispettivamente. Come mostrato in tabella 1, tutti gli outcomes clinici migliorarono significativamente ai diversi follow-up rispetto al baseline, mentre una significativa riduzione delle VES è evidente fino al T2. In particolare, già dal T1, era evidente un miglioramento significativo degli indici di funzione articolare e fatica.

Nonostante un lieve peggioramento di questi valori fino a T4, la significatività statistica è mantenuta rispetto a T0 (p sempre <0.001).

Inoltre, come indicato nella Figura 1, anche il DAS-28 è migliorato durante il follow-up. A T4 il $\Delta\%$

FACIT correlava direttamente con $\Delta\%$ di TJC e $\Delta\%$ SJC ($p < 0,005$). Inoltre la Pearson's correlation mostrava che $\Delta\%$ FACIT a T1 correlava direttamente con $\Delta\%$ FACIT a T2, T3 e T4 (p sempre $< 0,001$). L'analisi di regressione lineare mostrava che $\Delta\%$ FACIT a T1 è predittore di $\Delta\%$ FACIT a T4 ($\beta = 0.883$, $p < 0.001$). Stratificando secondo FC, nessuna differenza significativa è stata osservata nel $\Delta\%$ di tutte le variabili valutate (p sempre > 0.05). Per quanto concerne il endpoint secondario, a T4, la prevalenza di DAS-28 > 5.1 è risultata simile nella popolazione stratificata secondo i terzili T0-T4 del $\Delta\%$ FACIT (1° terzile: 63.6%; 2° terzile: 63.6%; 3° terzile: 50.0%; p for trend 0.767). Non sono state effettuate modifiche nella terapia con FANS o corticosteroidi.

2. Efficacia di un progetto riabilitativo estensivo basato su nuove tecnologie disponibili sul mercato, nel ridurre la fatica e migliorare la funzione articolare di giovani pazienti con artrite reumatoide.

Come descritto precedentemente, in letteratura esistono reports che dimostrano l'efficacia di un trattamento riabilitativo e/o combinato biologici-riabilitazione nel migliorare la funzione e la fatica in soggetti con AR.¹⁰

D'altra parte, a causa della natura altamente ripetitiva di alcune pratiche riabilitative, "coinvolgere" soggetti giovani può spesso essere difficile. In questi pazienti, strategie quali l'aumento del livello di difficoltà dell'esercizio e fornire un'adeguata stimolazione durante l'allenamento sono considerati essenziali per mantenere la compliance al trattamento. È interessante notare che alcuni rapporti hanno evidenziato i potenziali vantaggi dell'impiego di moderni sistemi di videogiochi sia per garantire una maggiore stimolazione durante la riabilitazione, sia per ridurre i costi e favorire l'attività secondo le proprie disponibilità di tempo.^{11,12} Alcuni di questi studi hanno mostrato l'efficacia della riabilitazione basata sulla realtà virtuale soprattutto in soggetti con diagnosi di malattie neurologiche o sottoposti ad amputazione di arto.¹² Dati sull'efficacia di sistemi di videogiochi, come strumento riabilitativo aggiuntivo, finalizzato al miglioramento della fatica e funzione articolare nei pazienti reumatici, attualmente, mancano in letteratura.

A tale scopo, il nostro studio si è proposto di valutare l'efficacia di un programma di training domiciliare utilizzando una consolle videogame comunemente disponibile in commercio.

Metodi

Per questo studio prospettico controllato, sono stati arruolati 40 pazienti consecutivi con diagnosi di AR secondo i criteri ACR 1987 rivisitati, di età compresa tra i 18 ed i 35 anni, ricoverati presso l'Unità di Riabilitazione Reumatologica della Fondazione "Salvatore Maugeri" di Telese Terme. Tutti i soggetti erano in terapia con un agente "biologico" da almeno 12 mesi prima dell'arruolamento. Al baseline (T0) una valutazione clinica è stata effettuata da personale addestrato, comprendendo Disease Activity Score (DAS-28) secondo la velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), conta delle articolazioni dolenti (TJC), conta delle articolazioni tumefatte (SJC), lo stato di salute globale (GH) e le misure di funzione e di fatica (HAQ e FACIT). I soggetti sono stati classificati secondo criteri stabiliti per classe funzionale. Si è proceduto a valutare ad ogni follow-up i valori di VES e PCR.

Selezione dei Videogames

Per questo studio è stata impiegato il sistema Wii- Nintendo[®], consolle comunemente reperibile in commercio a costi contenuti. Tale sistema è basato su regole fisiche di realtà virtuale, cioè al movimento del player corrisponde una reazione virtuale di movimento congruo col giocatore che ha generato l'azione.

Per individuare i set di videogiochi Wii-Fit di Nintendo[®] da adottare per il programma di training, tre volontari sani sono stati sottoposti ad elettromiografia di superficie per gli arti superiori ed inferiori durante l'esecuzione di 15 giochi disponibili nel programma fitness Wii. L'esame elettromiografico, valutando i potenziali di attivazione muscolare ci ha permesso di individuare i videogames in grado di determinare l'attivazione dei gruppi muscolari target per ottenere il recupero del deficit funzionale dei pazienti affetti da AR; nello specifico gli elettrodi di superficie sono stati applicati in corrispondenza di:

- arto superiore: muscolo deltoide, m. bicipite brachiale, m. tricipite brachiale, m. estensore comune delle dita
- arto inferiore: muscolo quadricipite femorale, m. tibiale anteriore, m. gastrocnemio mediale, m. estensore comune delle dita, m. abduuttore dell'alluce.

I giochi che avevano attivato, in numero assoluto, più fasci muscolari, sono stati selezionati per l'impiego nello studio.

In particolare sono stati selezionati 2 gruppi di giochi, Wii-Fit Plus e Wii-Fit Sport comprendenti ognuno 8 diversi giochi con caratteristiche simili di attivazione muscolare.

Progetto riabilitativo

Dopo la valutazione al basale (T0), tutti i soggetti sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo tradizionale in ricovero ordinario della durata di 4 settimane. La terapia era definita come trattamento multidisciplinare, includendo medici, bioingegnere, terapisti occupazionali e fisioterapisti. Il programma di riabilitazione prevedeva una terapia fisica con esercizi volti a migliorare la capacità aerobica, la forza muscolare e la mobilità articolare; inoltre, l'intervento sperimentale includeva l'impiego dei videogames selezionati. La metodica Wii-Fit utilizza un controller manuale e una piattaforma (balance-board) su cui il giocatore si pone ed attivamente sposta il suo peso durante l'attività. Inoltre, al fine di effettuare un training mirato per mani e dita, la balance-board è stata settata per pesi molto leggeri, favorendo le attività di destrezza manuale (ad esempio, muovere sfere attraverso un labirinto). Uno schermo televisivo è stato utilizzato come uscita del gioco. I partecipanti sono stati invitati a giocare coi 2 gruppi di videogames preselezionati per 20 minuti a partita, due volte/die, per tutto il periodo di degenza. Questi videogames, richiedevano l'esecuzione di una vasta gamma di esercizi per arto superiore e

inferiore, tra cui: flessione/estensione, abduzione/adduzione, rotazione interna/esterna della spalla, flesso/estensione del gomito, prono/supinazione dell'avanbraccio, movimento di mani e dita, oscillazione del baricentro in senso medio-laterale ed antero-posteriore, flesso/estensione di ginocchio e caviglia. Alla dimissione (T1), i soggetti sono stati randomizzati in due gruppi: Gruppo A (gruppo sperimentale), di cui facevano parte 20 soggetti che hanno continuato lo stesso training con Wii-Fit a casa per ulteriori 8 settimane; Gruppo B (gruppo di controllo), di cui facevano parte 20 soggetti istruiti a mantenere la loro attività fisica abituale durante le 8 settimane di follow-up. I partecipanti sono stati forniti del sistema di videogames, tra cui la console, la balance-board ed i dischi coi giochi. Ai pazienti di entrambi i gruppi è stato chiesto di compilare un logbook giornaliero registrando la durata di utilizzo di ogni gioco ed eventuali criticità. I partecipanti erano istruiti a contattare il coordinatore dello studio in caso di necessità.

Criteri di esclusione: età <18 o >35 anni, intolleranza all'esercizio fisico, instabilità della terapia anti-infiammatoria e/o anti-reumatica durante il follow-up, cachessia legata ad altre patologie (cancro o l'infezione da HIV, ecc), condizioni mediche instabili, gravidanza, interruzione di follow-up. Al fine di evitare eventuali fattori confondenti, le dosi di corticosteroidi sono state mantenute a <10 mg/die, e gli anti-infiammatori erano mantenuti come riportato entro 3 mesi prima dell'arruolamento (Cox-2 inibitori circa due volte/settimana).

Il trattamento farmacologico è stato cambiato quando necessario e sono state registrate le modifiche. Le valutazioni cliniche e di laboratorio sono state effettuate in tutti i soggetti alla dimissione (T1) e a 8 settimane di follow-up (T2).

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione 16 del sistema SPSS. Le variabili continue sono espresse come media±DS; la variabili categoriche sono espresse come percentuale.

Il *t*-test è stato utilizzato per confrontare le variabili continue; il test chi-quadro è stato impiegato per analizzare le variabili categoriche. Quando il valore minimo previsto era <5%, veniva utilizzato il test di Fisher. L'analisi di regressione lineare multivariata è stata utilizzata per correggere per tutte le altre variabili demografiche e cliniche, impostando $\Delta\%$ delle misure di outcome reumatologico come variabile dipendente e le principali caratteristiche cliniche e demografiche come variabili indipendenti. Tutti i risultati sono mostrati come valori a due code statisticamente significativi se il valore di *P* era inferiore a 0.05.

Risultati

Nessun soggetto rispondeva ai criteri di esclusione, pertanto 40 pazienti (20 Gruppo A e 20 Gruppo B) furono inclusi nell'analisi. Le principali caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione di studio sono riportate nella tabella 2. I due gruppi erano completamente paragonabili per sesso, età e caratteristiche cliniche. Durante il periodo di riabilitazione intensiva di 4 settimane (da T0 a T1), è stato riscontrato un significativo miglioramento nella maggior parte degli outcome reumatologici (dati non mostrati, *p* sempre<0.001). Al contrario, nessun significativo cambiamento si è verificato per i valori di TJC (da 2.13±0.85 a 2.00±0.90, *p*=0.096). Come riportato in Figura 2, nessuna differenza è stata riscontrata tra il Gruppo A e il Gruppo B nelle differenze T0-T1% delle variabili cliniche. L'adesione alla terapia domiciliare è stata eccellente. Il tempo medio di gioco per le 8 settimane variava da 20 a 25 minuti per ogni videogame, due volte/die. Nessun soggetto ha contattato il coordinatore dello studio per motivi tecnici o di salute. Al tempo T2, i pazienti del gruppo sperimentale mostravano una riduzione del 13.4% in GH, e un lieve incremento del valore di HAQ (4.2%) ed un incremento del 19.1% per la FACIT rispetto al tempo T1. Al contrario, i soggetti del gruppo di controllo hanno presentato un incremento del 65.8% nei valori di GH, un incremento del 33.0% in HAQ ed una riduzione del

53.4% nei valori di FACIT. La valutazione di tutte le modifiche dell'intervallo T0-T2 mostravano un miglioramento significativo e consistente delle 3 misurazioni di outcome per il Group A (Figura 3). Al contrario, i soggetti del Group B hanno presentato un moderato miglioramento di HAQ e FACIT e un peggioramento nei valori di GH.

Riteniamo questo finding molto interessante, in quanto dimostra come la riabilitazione virtuale abbia contribuito al mantenimento dei risultati ottenuti con la terapia riabilitativa tradizionale.

L'analisi multivariata dopo correzione per tutte le maggiori caratteristiche cliniche e demografiche, ha mostrato che, il training virtuale estensivo al domicilio era un predittore indipendente di $\Delta\%$ GH ($\beta=0.851$, $p<0.001$), di $\Delta\%$ HAQ ($\beta=0.542$, $p<0.001$) e di $\Delta\%$ FACIT ($\beta=0.505$, $p<0.001$). Nessuna modifica di terapia è stata necessaria durante il periodo di studio.

Discussione

Complessivamente, i nostri findings hanno mostrato il contributo di un training personalizzato nel migliorare la fatica e la funzione articolare in pazienti on AR trattati con biologici. Storicamente, l'attività fisica in AR è stata prevalentemente prescritta con "prudenza", cioè correlandola strettamente all'attività di malattia ritenendo che lo stress meccanico potesse aumentare il danno articolare.¹³ Sebbene reports recenti mostrano il ruolo chiave dell'attività fisica in AR,¹⁴ mancano evidenze cliniche sull'efficacia dell'esercizio in FC III e IV ed il nostro è il primo studio su questa problematica. In linea con questi findings, i nostri risultati hanno dimostrato un significativo miglioramento di tutte le variabili valutate. In particolare come mostrato dalle modifiche dei valori di HAQ e FACIT, la funzione articolare e la fatica sono migliorate significativamente in 4 settimane. La correlazione diretta tra FACIT a T1 e $\Delta\%$ FACIT at T2, T3 e T4 e la predittività diretta di $\%$ FACIT a T1 del $\%$ FACIT at T4 suggerisce che un elevato recupero funzionale a T1 determina un maggiore recupero nel tempo. Inoltre il numero di soggetti in high disease activity si è ridotto durante il

follow-up evidenziando l'effetto positivo della riabilitazione sull'attività di malattia. In aggiunta, come evidente dopo aver stratificato per età e FC, è chiaro che i pazienti, indipendentemente dall'età avanzata e da uno stato funzionale severo, hanno una elevata probabilità di risposta alla terapia riabilitativa. L'assenza di correlazione tra FACIT e DAS-28 è un'ulteriore conferma di ciò che viene comunemente osservato in clinica, cioè che la fatica è una componente clinica dell'AR indipendente dalla disease activity.⁹ Tale correlazione è invece dimostrata con i sintomi depressivi.^{15,16} Nel nostro campione, anche gli indici di flogosi hanno risposto positivamente alla riabilitazione. Questo è in linea con altri reports che hanno mostrato la capacità dell'esercizio nel modulare l'infiammazione, riducendola.¹⁷ Il nostro studio ha rivelato dei limiti potenziali, come ad esempio un campione relativamente piccolo e l'assenza di un gruppo di controllo. Quest'ultimo punto è risultato per noi non superabile, avendo osservato i pazienti in clinica riabilitativa.

Questa nostra prima esperienza, seppur in uno specifico setting, in linea con altri reports, ha mostrato l'efficacia della riabilitazione "tradizionale" nel ridurre i sintomi muscolari come fatica e stanchezza, migliorando la performance muscolare dei pazienti.

D'altro canto, però, il training riabilitativo, a causa della sua natura ripetitiva, può risultare noioso, influenzando fortemente la compliance dei pazienti, soprattutto dei più giovani. Recentemente, alcuni report hanno mostrato l'efficacia della riabilitazione mediante realtà virtuale in soggetti affetti da malattie neurologiche o sottoposti ad amputazione di arto.^{18,19} Non esistendo dati di questo genere in Reumatologia il nostro è stato il primo studio a dimostrare le potenzialità della riabilitazione in realtà virtuale in AR. Accanto ai risultati strettamente clinici, da cui si evince come la realtà virtuale abbia determinato un mantenimento nel tempo dei benefici della riabilitazione tradizionale, è interessante osservare i dati derivanti dai logbooks compilati dai pazienti del gruppo sperimentale durante il periodo di osservazione. In particolare, i pazienti hanno utilizzato lo strumento per un periodo che andava dai 25 ai 45 minuti/die per ogni gioco, non sono stati

riportati problemi significativi durante il training, né dolore o severo discomfort. In termini di safety, nessuno dei partecipanti ha riportato incidenti o cadute. I giochi proposti, effettivamente avevano favorito il training muscolare ed articolare richiesto; i pazienti avevano mantenuto un buon livello anche di training aerobico come richiesto da giochi quali lo sci di fondo, la corsa e il salto in lungo. Un altro aspetto favorevole da enfatizzare è, come premesso, la cautela nella prescrizione di attività fisica, infatti, in questo caso essendo fortemente auto-gestito dal paziente, questo training è risultato particolarmente sicuro, non avendo alcun paziente riportato severo discomfort.

Conclusioni

I findings principali dei due studi descritti mostrano che nei pazienti con AR in FC III e IV trattati con biologici, una riabilitazione personalizzata migliora le caratteristiche di fatica e funzione articolare. La fatica “reumatoide” è un feature clinico indipendente dalla disease activity ed andrebbe valutato ad ogni follow-up. Inoltre, i nostri risultati dimostrano che la riabilitazione con metodiche di realtà virtuale è un efficace strumento addizionale da praticare dopo terapia riabilitativa tradizionale in giovani con AR affetti da fatica e deficit funzionali per la continuazione del training presso il proprio domicilio. Questo approccio riabilitativo è risultato sicuro e ben accetto dai pazienti, economico e di semplice utilizzo. Pertanto la riabilitazione in realtà virtuale potrebbe rappresentare un utile mezzo riabilitativo per aumentare la compliance dei giovani e ridurre i costi diretti ed indiretti del training tradizionale.

Tabella 1. Outcomes clinici e laboratoristici della popolazione ai differenti follow-up times

	T0	T1	T2	T3	T4
TJC	18.63 ± 3.4	11.84 ± 3	11.56 ± 3.07	11.88 ± 3.2	11.69 ± 3.47
SJC	13.13 ± 3.96	7.34 ± 2.44	6.84 ± 2.5	6.88 ± 2.55	6.94 ± 2.9
VES	29.66 ± 23.9	18.16 ± 14.4	19.84 ± 15.15	21.47 ± 15.97*	21.38 ± 14.54*
GH	29.44 ± 9.08	47 ± 8.7	50.38 ± 7.21	49.75 ± 7.14	48.39 ± 6.3
DAS-28	5.98 ± 0.5	5.20 ± 0.55	5.15 ± 0.87	5.21 ± 0.83	5.3 ± 0.69
HAQ	2.42 ± 0.43	2.13 ± 0.42	2.13 ± 0.42	2.18 ± 0.42	2.19 ± 0.38
FACIT	16.75 ± 9	33 ± 9.06	33.63 ± 11.75	32.53 ± 12.9	29.22 ± 10.52

p vs. T0 always <0.001. **p* vs. T0 >0.05.

Figura 1. Variazioni di DAS-28 della popolazione ai differenti follow-up times

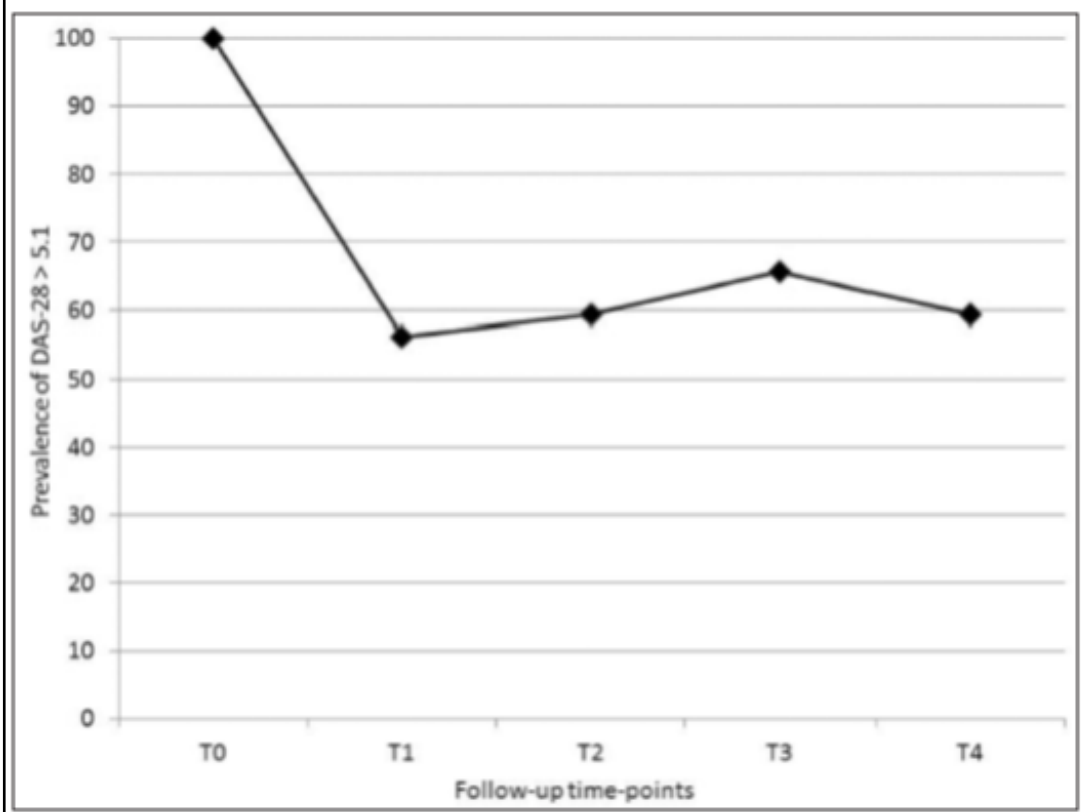


Tabella 2. Caratteristiche cliniche e demografiche dei 2 gruppi in studio

Variable	Experimental group N=20	Control group N=20	p
Age (years)	27,05±5,708	27,85±3,407	0,594
Male gender	7(35.0%)	8 (40%)	1.000
Functional class			
I	5	4	1.000
II	15	16	
TJC	2.2±0.76	2±0.94	0.585
SJC	0.55±0.51	0.45±0.75	0.628
ESR (mm/h)	25.4±10.2	26.1±10.9	0.835
GH	39.2±14.9	37±11.4	0.596
DAS-28	3.68±0.57	3.58±0.36	0.516
HAQ	1.8±0.21	1.75±0.25	0.255
FACIT	21.25±6.1	22.35±8.2	0.635

TJC - tender joint count, SJC - swollen joint count, ESR - erythrocyte sedimentation rate, GH - global health status, DAS-28 - 28-joints Disease Activity Score, HAQ - Health Assessment Questionnaire, FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Figura 2. Variazioni % degli outcomes clinici reumatologici dopo 4 settimane di riabilitazione tradizionale (T0-T1)

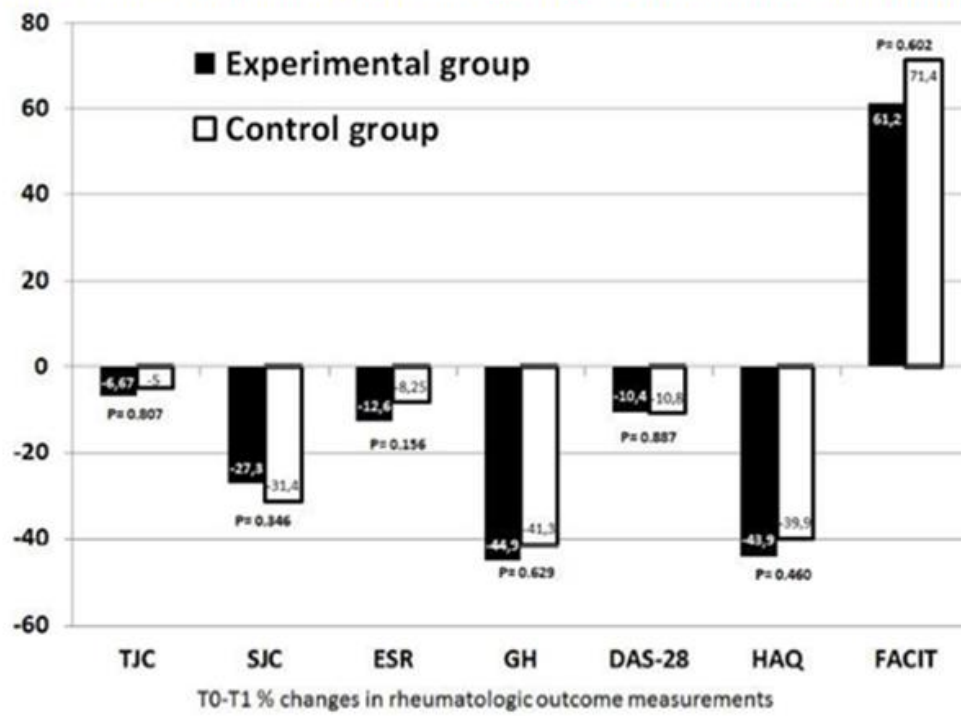
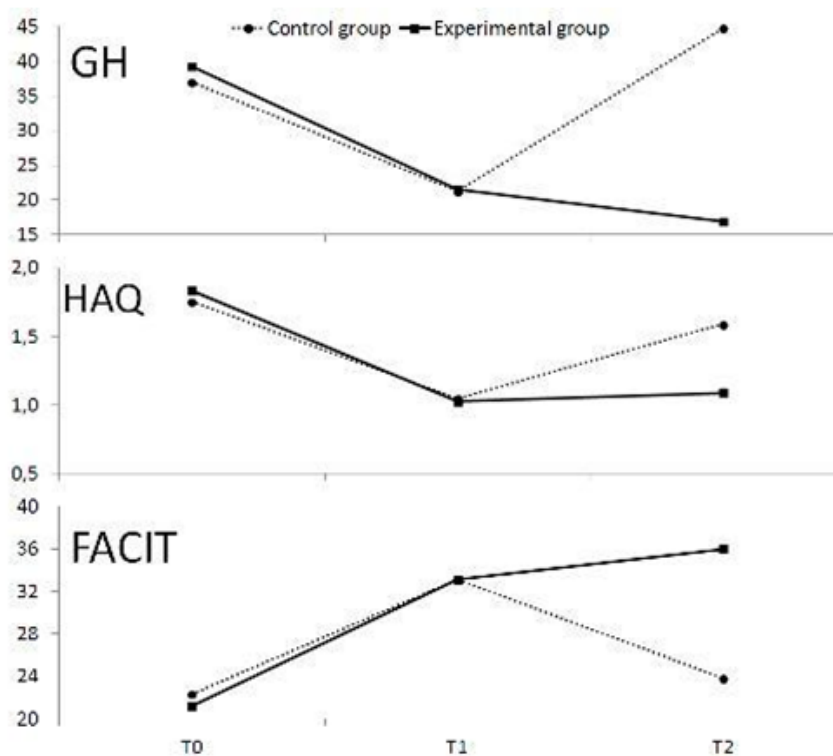


Figura 3. Variazioni delle misure di salute globale, fatica e funzione articolare nel periodo di sperimentazione



Referenze

- ¹ Balsamo S, Santos-Neto LD. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 514-18.
- ² Perandini LA, Sa-Pinto AL, Roschel H, et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic
- ³ Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1726-34.
- ⁴ Mayoux-Benhamou M. Fatigue and rheumatoid arthritis. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49 (6): 385-8.
- ⁵ Neuberger GB, Press AN, Lindsley HB, et al. Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Res Nursing Health* 1997; 20 (3): 195-204.
- ⁶ Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF, Castor CW. Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28 (1): 32-9.
- ⁷ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- ⁸ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- ⁹ Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 428-34.
- ¹⁰ Di Gioia L, Zincarelli C, Di Minno MN, Rengo G, Peluso R, Spanò A et al. Effectiveness of a rehabilitative programme in improving fatigue and function in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:285-8
- ¹¹ Betker AL, Szturm T, Moussavi ZK, Nett C. Video game-based exercises for balance rehabilitation: a single-subject design. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1141-9

-
- ¹² Reid DT. Benefits of a virtual play rehabilitation environment for children with cerebral palsy on perceptions of self-efficacy: a pilot study. *Pediatr Rehabil* 2002;5:141-8
- ¹³ Munneke M, De Jong Z, Zwiderman AH et al.: Effect of a high-intensity weightbearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 410-7.
- ¹⁴ Plasqui G: The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav* 2008;94: 270-5
- ¹⁵ Huyser BA, Parker JC, Thoreson R et al. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2230.
- ¹⁶ Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006; 45: 885.
- ¹⁷ Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 188-94.
- ¹⁸ Andrysek J, Klejman S, Steinnagel B, Torres-Moreno R, Zabjek KF, Salbach NM et al. Preliminary evaluation of a commercially available videogame system as an adjunct therapeutic intervention for improving balance among children and adolescents with lower limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:358-66
- ¹⁹ Turolla A, Dam M, Ventura L, Tonin P, Agostini M, Zucconi C et al. Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: a prospective controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:85