

LAVORO ORIGINALE

Stress e personalità in pazienti affetti da artrite reumatoide

Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients

C. Prete, F. Briano¹, C. Pizzorni, A. Sulli, M. Marcenaro¹, M. Cutolo

Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e ¹Dipartimento di Scienze Psichiatriche,
Università degli Studi di Genova

SUMMARY

Various factors such as immunogenetic determinants, sex, age and stress play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). The relationship between stress and RA is still unclear and undefined; however, various lines of research are developing in order to evaluate environmental, psychologic, and biologic stressors as predisposing factors.

The aim of our study was to evaluate whether stress-related psychologic factors and personality disorders might be involved in the development of RA, by using a psychometric investigation-methodology in a series of patients.

Twenty-three patients underwent a clinical interview and other specific psychometric tests. Macro and microstressful life-events preceded RA in 83% of the cases. Sixty percent of the patients showed a correlation between flare-ups of the disease and appearance of microevents. An obsessive-compulsive personality was found in 26% of the patients. Anxiety was detected in 40% of the patients. Among the group of patients with borderline disorder's was also detected alexithymia.

The high prevalence of major life-events preceding the onset of RA and the presence of personality disorders support the role of the altered stress response system as an important pathogenetic factor in the disease.

Reumatismo, 2001; 53(3):204-209

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune e ad eziologia multifattoriale. Vari fattori quali assetto genetico, ormoni sessuali, età, livello di attivazione del sistema di risposta allo stress e determinanti immunogenetici sembrano svolgere un importante ruolo (1). La correlazione tra stress ed AR è ancora poco conosciuta; d'altra parte, si stanno rapidamente sviluppando molte linee di ricerca al fine di studiare fattori stressanti ambientali, psicologici e biologici come predisponenti allo sviluppo della malattia (2).

Inoltre, l'asse ormonale di risposta allo stress (asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene [IIS]) e l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi sembrano subire delle modificazioni in donne affette da AR, almeno in epoca

premenopausale. In tali pazienti, sono state infatti riscontrate concentrazioni inappropriatamente basse di cortisolo a livello plasmatico in relazione al processo infiammatorio in atto, unitamente a basse concentrazioni di androgeni gonadici o surrenalici (3, 4).

La correlazione tra stress ed attività di malattia è stata recentemente studiata e si è ipotizzato che i "microeventi", cioè situazioni stressanti di durata superiore a sei mesi, ma di intensità traumatizzante bassa, potessero essere implicati nel processo di riacutizzazione della malattia, mentre i "macroeventi", cioè a breve durata ma ad alta potenzialità traumatizzante, si associassero più frequentemente ad un miglioramento della malattia (5, 6).

Da ciò, si è proposto in prima istanza, che i microeventi inducano una non appropriata produzione di cortisolo a differenza dei macroeventi, essendo questi ultimi associati ad una riduzione della sintomatologia correlata alla malattia e quindi caratterizzati da una buona risposta cortisolemica (6).

Scopo del nostro studio è stato quello di evidenziare gli effetti neuropsicologici legati allo stress,

Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Cutolo, Divisione Reumatologia, DIMI
Viale Benedetto XV 6, 16132 Genova,
E-mail: mcutolo@unige.it

investigando la presenza di fattori psicologici stressanti e di disturbi di personalità in pazienti affetti da AR utilizzando una metodica di studio psicometrica.

MATERIALI E METODI

Ventitrè pazienti consecutivi, 17 femmine e 6 maschi, (rapporto F/M: 3/1, età media: 56 11 DS, range: 22-72 anni) affetti da AR secondo i Criteri dell'American College of Rheumatology (7) sono stati esaminati dopo aver ottenuto il consenso informato. Tutti i pazienti assumevano adeguata terapia specifica per la malattia. Quattro di loro, due maschi e due femmine, assumevano, al momento dello studio, anche farmaci anti-depressivi a basse dosi.

Il range di durata di malattia variava da uno a ventidue anni. L'età di esordio della malattia oscillava tra i 20 ed i 62 anni, in tal modo venivano esclusi fattori legati alla malattia in grado di modificare il periodo evolutivo ed i processi di adattamento emozionale.

Indici di attività di malattia di tipo clinico, funzionale e laboratoristico venivano valutati preliminarmente per ciascun paziente.

In seguito tutti i pazienti venivano sottoposti ad un'intervista clinica la quale, oltre ai dati anamnestici generali, raccoglieva informazioni dettagliate

sulle condizioni sociali, demografiche, esistenziali e culturali relative al contesto in cui il paziente viveva; inoltre veniva richiesta l'età d'insorgenza, la durata ed il decorso della malattia, la familiarità, la capacità di tollerare il dolore, il comportamento nei confronti della malattia, la capacità di adattamento alla malattia, la presenza di psicopatologia pregressa o in atto e/o la contemporanea presenza di eventi stressanti ("micro" o "macroeventi").

Scale di Valutazione venivano utilizzate per quantificare la presenza di eventi stressanti e di disturbi di personalità:

1) Scala della Severità degli Eventi Psicosociali Stressanti per gli adulti (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; terza edizione rivista. DSM-III-R (8)): tale scala studia la presenza di eventi acuti (macroeventi) ad alta potenzialità traumatizzante ma di breve durata (inferiore a sei mesi), e situazioni stressanti durature (microeventi a bassa potenzialità traumatizzante ma di durata superiore almeno a sei mesi) (vedi Tab. I).

2) Structured Clinical Interview per il DSM-III-R (9): intervista semistrutturata in grado di supportare la diagnosi dei dodici disturbi di personalità, secondo la classificazione del DSM-III-R. L'intervista è suddivisa in gruppi di domande, ognuno dei quali corrisponde ad un diverso disturbo di personalità. Al fine di ottenere una corretta diagnosi, è necessario integrare tale questionario con ulteriori dati raccolti dall'intervistatore.

Tabella I - Scala della gravità degli eventi psicosociali stressanti: adulti (DSM-III R).

Score	Grado	Eventi stressanti	
		Eventi acuti	Situazioni durature
1	Nessuno	Nessun evento acuto rilevante per il disturbo	Nessuna situazione duratura rilevata per il disturbo
2	Lieve	Interruzione di una relazione sentimentale; inizio o conclusione della scuola; un figlio ha lasciato la casa	Discussioni in famiglia: insoddisfazione per il lavoro; residenza in quartiere ad alta incidenza di criminalità
3	Moderato	Matrimonio; separazione; perdita del lavoro; pensionamento; aborto	Disaccordo coniugale; gravi problemi finanziari; problemi con i superiori; essere genitore unico
4	Grave	Divorzio; nascita del primo figlio	Disoccupazione; povertà
5	Estremo	Morte del coniuge; diagnosi di grave malattia fisica; violenza sessuale	Grave malattia cronica del soggetto o di un figlio; ripetuta violenza fisica o sessuale
6	Catastrofico	Morte del figlio; suicidio del coniuge; disastro naturale devastante	Essere preso in ostaggio; esperienza di campo di concentramento
0	Informazioni insufficienti o nessun cambiamento di condizione		

3) Symptom Questionnaire (SQ) (10): studia sintomi psicopatologici non psicotici quali ansia, depressione, sintomi somatoformi ed ostilità.

4) Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20) (11): valuta la presenza di alexitimia, cioè della difficoltà sia ad esprimere sia di comprendere le proprie emozioni (range: 0-100, alexitimia: 61-100, incerto: 51-60, assenza di alexitimia: 0-50).

RISULTATI

Macro- e microeventi stressanti sembrano precedere l'insorgenza dell'AR nell'83% dei casi. Undici macroeventi e otto microeventi stressanti precedevano l'esordio dell'AR (in un paziente veniva riscontrata la coesistenza di un evento acuto e di uno cronico).

Nel 60% dei pazienti veniva dimostrata una correlazione tra riacutizzazione della malattia e microeventi. Solamente in una paziente è stato dimostrato il miglioramento della malattia in seguito ad un evento stressante acuto (macroevento: infarto mio-

cardico acuto del coniuge), verosimilmente correlabile ad aumentate concentrazioni di cortisolo come risposta protettiva allo stress (Tab. II).

Il 46% dei pazienti mostrava un atteggiamento fiducioso nei confronti della malattia con tendenza alla negazione delle difficoltà legate alla cronicità della malattia ed alla disabilità.

Al contrario, il 54% dei pazienti possedeva un atteggiamento di tipo difensivo nei confronti della malattia, associato a basse speranze di guarigione o di miglioramento e forte ansia legata alla condizione di malattia.

Il 26% dei pazienti dimostrava un disturbo di personalità ossessivo-compulsivo (DPOC), cioè uno stile di vita "perfezionistico" ed un eccessivo controllo emozionale.

Il 39% dei pazienti mostrava un disturbo di personalità *borderline* (DPB), associato a disturbi di tipo ossessivo-compulsivo, dipendente, evitante ed autofrustrante, in cui i tratti ossessivi costituiscono unicamente una modalità espressiva legata ad un disturbo di personalità ben più grave (DPB).

Il 9% dei pazienti mostrava un disturbo di tipo di-

Tabella II - Caratteristiche cliniche dei ventitre pazienti affetti da artrite reumatoide e relativa incidenza di eventi stressanti (acuti = macro, situazione duratura = micro) sullo sviluppo, riacutizzazione e miglioramento della malattia (scala dei valori da 1 a 6).

Paziente (iniziale)	Sesso	Età	Età di insorgenza dell'AR	Insorgenza dell'AR		Riacutizzazione dell'AR		Miglioramento dell'AR	
				Evento acuto	Situazione duratura	Evento acuto	Situazione duratura	Evento acuto	Situazione duratura
01. MG	M	62	62	-	5	-	-	-	-
02. BE	M	57	55	3	-	-	2	-	-
03. SR	F	45	43	3	-	-	-	-	-
04. PM	F	53	48	-	3	-	2	-	-
05. LA	F	49	46	-	3	-	2	-	-
06. LP	F	41	36	3	3	-	3	-	-
07. CT	F	72	60	4	-	-	3	-	-
08. CF	F	63	56	2	-	-	2	-	-
09. BL	F	64	52	-	-	-	-	3	-
10. CE	F	68	57	-	-	-	2	-	-
11. VF	F	58	43	5	-	-	2	-	-
12. SM	F	64	61	5	-	-	-	-	-
13. TC	F	46	42	-	3	-	-	-	-
14. BM	F	22	20	-	3	-	2	-	-
15. MGU	M	49	77	-	3	-	-	-	-
16. MA	F	58	43	-	3	5	-	-	-
17. NG	F	70	54	5	-	-	-	-	-
18. GV	F	56	53	-	-	-	-	-	-
19. OA	F	33	20	4	-	-	2	-	-
20. RG	M	63	62	3	-	-	-	-	-
21. PC	F	73	63	3	2	2	-	-	-
22. RA	M	63	60	-	-	-	-	-	-
23. GM	M	64	63	-	-	-	-	-	-

Tabella III - Sezione A. Disturbo di personalità ossessivo-compulsivo (DPOC) e disturbo di personalità borderline (DPB) a confronto con ansia, depressione, sintomi somatoformi ed ostilità attraverso il Symptom Questionnaire (SQ). Il gruppo DPOC dimostra un basso livello di ansia-depressione ed ostilità. Al contrario, il gruppo DPB manifesta un più elevato livello di ansia-depressione ed una alta espressività ostile. **Sezione B.** Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20). Il gruppo DPB ha una maggiore incapacità del gruppo DPOC ad esprimere le proprie angosce ed emozioni. Il gruppo DPOC possiede, al contrario, un atteggiamento psico-emozionale incerto.

Sezione A		
Symptom Questionnaire (punteggio 0-23)	Gruppo pazienti DPOC-DS (26%)	Gruppo pazienti DPB-DS (39%)
Ansia	5.8±2.3	10.8±4.1
Depressione	6.1±2.2	10.4±4.3
Sintomi somatoformi	9.2±11.3	12.6±15.7
Ostilità	2.6±2	7.3±2.8
Sezione B		
TAS-20 (Alexithymia) (punteggio 0-100)	54.3±3.7	63.5±6.4

pendente e schizoide mentre il 26% dei pazienti non mostrava alcun disturbo di personalità. Sintomi psichici di tipo ansioso venivano rilevati nel 40% dei pazienti; il 40% era depresso ed il 73% presentava sintomi di tipo somatoforme.

Comparando i due disturbi di personalità maggiormente rappresentati (DPB e DPOC) ai diversi sintomi rilevati dal SQ ed alla presenza di alexitimia (TAS-20), il gruppo DPOC possedeva un basso livello di ansia e depressione ed un basso livello di ostilità. Al contrario, il gruppo DPB possedeva un livello significativamente più elevato di ansietà e depressione ed una più elevata espressività ostile (vedi Tab. III, sezione A).

Per ciò che concerne l'alexitimia, il gruppo DPOC raggiungeva un punteggio medio di 54.3 (range:50-60), mentre il gruppo DPB raggiungeva un punteggio medio di 65.3 (range 62-72) (Tab. III, sezione B). Il risultato può suggerire come il primo gruppo mostri difficoltà ad esprimere in parole le proprie ansie e sia più incline a convertirle in sintomi di tipo somatico.

DISCUSSIONE

L'elevata prevalenza di macroeventi stressanti precedenti l'esordio dell'AR e la presenza di disturbi di personalità supportano ulteriormente l'ipotesi dell'alterazione del sistema di risposta allo stress come importante fattore patogenetico nella malattia. L'incidenza dei macro- e dei microeventi stressan-

ti è complessivamente sovrapponibile; tale dato configura la possibilità che il significato del "life-event" non dipenda soltanto da una propria effettiva gravità, ma anche da una componente soggettiva. L'esperienza individuale di fronte allo stress, derivante dalla discrepanza percepita dal soggetto tra le proprie capacità di "coping" (sentite come inadeguate) e la richiesta ambientale, potrebbe essere in grado di alterare le risposte emozionali e fisiologiche allo stress, indipendentemente da una caratteristica oggettivamente traumatizzante.

Recenti studi dimostrano un aumento significativo dell'attivazione delle cellule T, dei recettori solubili per IL-2 e degli indicatori bioumorali di attività di malattia in una settimana di stress interpersonale in 20 pazienti affette da AR (12).

Tale riscontro supporta ulteriormente il ruolo dello stress nella fisiopatologia dell'AR e conferma il ruolo correlato di fattori immunologici, ormonali e neurologici.

Il riscontro di un DPOC può essere considerato come una forma di adattamento prodotta dal contatto cronico con la malattia e quindi si può interpretare come una possibile espressività aspecifica della *chronic disease personality*. Al contrario, il riscontro di un DPB nel 40% dei pazienti analizzati, depone maggiormente per l'esistenza di una struttura di personalità preesistente, in cui la malattia assume il significato di fattore fisico, coesivo rispetto ad un "Sé" primariamente carente.

Lo stress cronico, attraverso l'espressione di macro e microeventi associato alla presenza di disturbi di

personalità, potrebbe ulteriormente influenzare la funzione dell'asse IIS nell'AR (3, 4, 16, 17). A tale proposito, studi recenti hanno dimostrato una modificazione dell'asse IIS in tali pazienti, sia in condizioni basali sia dopo appropriati stimoli (13-15). Più del 70% di tali pazienti infatti, riferivano eventi stressanti precedenti l'esordio dell'AR (13, 14).

In conclusione, considerando il riscontro di modificazioni neuro-immuno-endocrinologiche nell'AR, è auspicabile un intervento anche farmacologico mirato al trattamento dello stress sia per pazienti AR sia per pazienti affetti da altre patologie immunoflogistiche come recentemente individuato anche nella polimialgia reumatica (18-20).

RIASSUNTO

Sono stati esaminati ventitré pazienti (rapporto F/M = 3/1, età media 56±11 SD, range: 22-72 anni) affetti da AR secondo i criteri dell'American College of Rheumatology e sottoposti ad un'intervista clinica in cui venivano raccolti dati riguardanti la presenza di psicopatologia (in passato od attuale) e l'atteggiamento dei pazienti nei confronti della malattia. Per la valutazione degli eventi stressanti veniva utilizzata la Scala della Severità degli Eventi Psicosociali stressanti per gli adulti (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, terza edizione rivista. DSM-III-R). I disturbi di personalità venivano valutati tramite la Structured Clinical Interview for DSM-III; la presenza di alexitimia tramite la Toronto Alexithymia Scale-20 ed i sintomi psicopatologici non psicotici, tramite il Symptom Questionnaire. Nell'83% dei casi, eventi macro- e micro-stressanti sembrano precedere l'insorgenza dell'AR. Disturbi di personalità di tipo ossessivo-compulsivo sono stati rilevati nel 26% dei pazienti. Il 39% dei pazienti presentava una comorbilità per disturbi di personalità appartenenti ai gruppi A, B, e C secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III R). Nel 40% dei pazienti sono stati dimostrati sintomi psichiatrici di tipo ansioso: il 40% si è rivelato depresso ed il 73% ha presentato una sintomatologia somatoforme senza reperti organici dimostrabili, alla base dei quali si possano dimostrare conflitti psicologici. Alexitimia, cioè la difficoltà ad esprimere o a comprendere le proprie emozioni, era presente sia nel gruppo di pazienti con disturbo di personalità ossessivo-compulsivo sia *borderline*.

Parole chiave: Stress, artrite reumatoide, personalità, psicometria.

Key words: *Stress response system, rheumatoid arthritis, personality, psychometry.*

BIBLIOGRAFIA

- Cutolo M, Masi AT. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypotheses. *J Rheumatol* 1998; 25: 1041-47.
- Huysen B, Parker JC. Stress and rheumatoid arthritis: an integrative review. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 135-45.
- Cutolo M. The role of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical and gonadal axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 3-6.
- Cutolo M, Masi AT. Perturbations of the hypothalamic pituitary gonadal axis in rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1996; 10: 295-331.
- Zautra AJ. Examination of changes in interpersonal stress as a factor in disease exacerbations among women with rheumatoid arthritis. *Ann Behav Med* 1997; 19: 1-7.
- Zautra AJ, Potter PT. Stressful life-events' effects on rheumatoid arthritis disease activity. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 1-5.
- Arnett FC, Steven ME, Bloch DA, Dennis JMS, Fries JF, Norman SC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. 1988; 31: 315-24.
- Frances A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association 1987; 11.
- Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-III-R. American Psychiatric Press Inc 1990.
- Kellner R. Abridged Manual of the Symptom Questionnaire. University of the New Mexico Ed. 1976.
- Taylor GJ. Toronto Alexythymia Scale-20. Società italiana di psicologia Medica 1992.
- Zautra AJ. An examination of individual differences in the relationship between interpersonal stress and disease activity among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 271-9.
- Foppiani L, Cutolo M, Sessarego P, Sulli A, Prete C, Serio B, Giusti M. Desmopressin and low-dose ACTH test in rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 294-301.
- Cutolo M. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26: 2: 282-8.
- Masi AT, Chrousos GP. Enigmas of adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 247-50.
- Marcenaro M, Prete C, Badini A, Sulli A, Magi E, Cutolo M. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style and coping with illness. A preliminary survey. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 419-25.
- Cutolo M, Prete C, Walker J. Is stress a factor in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases? *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 515-18.

18. Straub RH, Cutolo M. Involvement of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal/Gonadal Axis and the Peripheral Nervous System in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 593-607.
19. Walker JG, Littlejohn G, McMurray NE, Cutolo M. Stress system activation in rheumatoid arthritis: a multilevel approach. *Rheumatol* 1999; 38: 1050-1057.
20. Cutolo M, Straub RH. Polymyalgia rheumatica: evidence for a hypothalamic-pituitary-adrenal axis-driven disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 655-8.