

PREPRINT VERSION

ARTRITE REUMATOIDE

U. FIOCCO, C. BETTERLE, A. FUSARI.

L'artrite reumatoide (AR) è un'artrite infiammatoria cronica con manifestazioni sistemiche (noduli, vasculite, impegno oculare e viscerale, neuropatia), a genesi autoimmune, caratterizzata da: (1) localizzazione primitiva del processo patologico nella membrana sinoviale delle articolazioni diartrodiali, delle guaine tendinee e delle borse (2) poliartrite a carattere erosivo, ad andamento progressivo, con evoluzione in dislocazione e distruzione completa dei capi articolari ed esito finale in anchilosi (3) presenza nel siero di fattore reumatoide (4) manifestazioni extra-articolari.

## EPIDEMIOLOGIA

È una malattia ubiquitaria con distribuzione omogenea, con prevalenza pari a circa l'1% della popolazione mondiale ed una incidenza compresa fra 2 e 4 nuovi casi/10.000 soggetti, per anno. L'esordio può manifestarsi in ambo i sessi a tutte le età, per cui vengono distinte le forme dell'infanzia (<16 a) e dell'anziano (>60 a), ma con frequenza nettamente più elevata nelle donne (F/M=4/1) oltre i 40 anni ed un incremento dell'incidenza con l'età per ambo i sessi, nell'intervallo fra i 40 ed i 70 anni e massimo oltre i 50 anni per il sesso femminile.

## GENETICA E PATOGENESI

La componente ereditaria di suscettibilità all'AR è quantificabile attorno al 60%, mentre quella specificamente determinata dall'MHC è di circa il 30%. Dall'iniziale osservazione compiuta circa nel 1976, l'associazione dell'AR con l'HLA-DR4 risulta confermata.

Le nuove procedure di tipizzazione molecolare, come l'oligotyping (PCR-SSO Polymerase Chain Reaction Single Strained Oligonucleotide) e la più recente, di sequenza diretta dei frammenti di DNA mediante sequenziatore automatico hanno evidenziato come gran parte del polimorfismo delle molecole classiche DR dell'MHC-II derivi dal gene DRB1, che codifica per oltre 150 alleli o sottotipi.

In generale l'associazione dell'AR con il DR4 è stata ritrovata nella maggior parte dei gruppi etnici, anche se i sottotipi dell'HLA-DR4 variano con le popolazioni.

Nei caucasici e negli eschimesi, due alleli molto comuni, i DR4 DRB1\*-0401 e \*-0404 (precedentemente noti come Dw4 e Dw14

rispettivamente) risultano quelli più specificamente associati all'AR. Negli spagnoli, israeliani ed asiatici è frequente l'allele DR4 DRB1 0405 (DR4w15), che è anche specificamente associato all'AR.

Altri alleli HLA-DRB1 non-DR4 sono risultati associati all'AR in alcune popolazioni in cui gli alleli DR4 precedenti presentano una frequenza ridotta. Le associazioni non-DR4 individuate di recente sono con il DRB1\*1402 (DR6, Dw16) in indiani nativi americani, con il DRB1\*-0101 e -0102 (DR1, Dw1) nei caucasici israeliani e con il DRB1\*1001(DR1w10) in caucasici spagnoli, baschi, cinesi e sud-asiatici.

L'analisi delle sequenze nucleotidiche dei geni HLA associati con l'AR ha dimostrato la condivisione di una breve sequenza nucleotidica a livello della terza regione ipervariabile (HVR 3) della catena HLA-DRB1 posta tra gli AA 67-74, ed in particolare la porzione Q(K/R)RAA (70-74). In tale sequenza, detta "shared epitope" o anche, "rheumatoid epitope", che risulta virtualmente identica in tutti i diversi antigeni associati all'AR, risiede quindi la suscettibilità alla malattia. Viceversa, l'analisi delle sequenze aminoacidiche codificate dai geni che determinano la resistenza o la non suscettibilità all'AR ha evidenziato differenze per sostituzione di uno o due AA soltanto (Tabella 1).

Studi cristallografici hanno dimostrato che la regione 67-74 appartiene alla parte mediana della parete dell'alfa elica che delimita sia la tasca, o nicchia di legame con il peptide antigenico, che il sito per il riconoscimento da parte del TCR.

I diversi alleli sono risultati conferire una suscettibilità di grado variabile alla malattia. Nei soggetti caucasici il rischio assoluto è risultato superiore per il DRB\*0404 (1:20), seguito dal DRB\*0401 (1:35) e dal DRB\*0101 (1:80), rispetto a quello degli alleli non associati all'AR (1:580).

E' interessante inoltre la dimostrazione che la condivisione di due alleli DRB1 che codificano l'epitopo reumatoide "compound heterozygotes" conferisce un rischio assoluto ancora superiore, che risulta massimo per gli eterozigoti DRB\*0401 e \*0404 (1:7).

Un altro aspetto, ancora più rilevante per tale sinergia è che l'omo/eterozigosi influenza non solo la suscettibilità ma anche la severità della malattia.

Nei caucasici, la severità della malattia e la probabilità di sviluppare la vasculite e la nodulosi cutanea sono risultate decrescenti per gli aplotipi:

DRB\*-0401/0401; -0401/0404; -0401/0101; -0404/0101; -0401/X e -0404/X, fino all'assenza di sieropositività per quello DRB\*0101.

E' stato inoltre riportato un effetto diretto della sequenza nucleotidica DRB1 (HVR3) sull'espressione della malattia, con un rischio maggiore per la comparsa di vasculite associato all'eterozigosi QKRAA/QKRRAA e di erosività all'omozigosi QKRAA/QKRRAA mentre la sieropositività sarebbe associata all'eterozigosi DRB1-QKRAA/DQB1\*0301.

La predisposizione genetica, che può essere definita come un background immunogenetico con effetto "disease-modifying", è stata recentemente oggetto di ulteriori ricerche, indirizzate in particolare alla comparsa ed all'evoluzione delle lesioni radiologiche. La combinazione di positività per la sequenza HVR3 e per il fattore reumatoide sarebbe in grado di identificare l'88% dei pazienti (specificità) che sviluppano erosioni entro il primo anno di malattia (RR:13.49). L'HVR3 positività (QKRAA e QRRAA) risulta inoltre associata ad un RR:4.38, cioè quadruplo, di erosività ed indipendente dalla sieropositività. La sequenza QKRAA-DR4 è però la sola associata all'erosività in fase precoce, mentre entrambi l'HLA-DR1 e -DR4 sono associati alla progressione del danno articolare nell'AR di lunga durata. Le sequenze HVR3 -DR4 e -DR1 non risultano fra loro interattive ma del tutto indipendenti.

Da notare che studi recenti di immunogenetica dell'AR hanno messo in evidenza come ad esempio il DQB1 risulti anch'esso associato, nel caso di particolari sottotipi, ad una prognosi peggiore. Si tratta dell'allele DQB1\*0301(DQ7) in soggetti caucasici; è interessante che questo allele sia in linkage disequilibrium con il DRB1\* 0401. Altri dati hanno suggerito l'influenza di alleli del locus del TNF; E' stata messa in evidenza tuttavia anche l'allele TNF\*6 è in linkage disequilibrium con l'HLA-DRB1\* 0401. Infine studi recenti di PCR-SSCP sul polimorfismo del TCR in pazienti europei nord-occidentali hanno dimostrato una aumentata frequenza dell'allele del gene V?: V5S\*01/01, che rappresenta un genotipo significativamente associato alla malattia. Tali dati necessitano di ulteriori conferme.

**Tabella 1.** Immunogenetica dell'artrite reumatoide.

---

Vecchia	Nuova	Sequenza
---------	-------	----------

nomenclatura	nomenclatura	AA 70-74	Gruppo etnico coinvolto
SUSCETTIBILITÀ			
DR4, Dw4	DRB1* 0401	QKRAA	Caucasici: Nord Americani, Nord Europei
DR4, Dw14 Europei	DRB1* 0404	QRRAA	Caucasici: Nord Americani, Nord Europei
DR4, Dw15	DRB1* 0405	QRRAA	Caucasici: Spagnoli, Israeliani Asiatici: Indiani, Cinesi, Giapponesi
DR1, Dw1	DRB1* 0101	QRRAA	Caucasici: Israeliani
DR6, Dw16	DRB1* 1402	QRRAA	Americani nativi: Pima, Yakima
DRw10	DRB1* 1001	RRRAA	Caucasici: Spagnoli; Asiatici: Indiani, Cinesi
Non-suscettibilità			
DR4, Dw10	DRB1* 0402	DERAA	Caucasici
DR4, Dw13	DRB1* 0403	QRRAE	Caucasici
DR2		DRRAA	Caucasici

Q = glicina; R = arginina; K = lisina; A = alanina; D = ac. aspartico; E = ac. glutammico

Di particolare interesse è anche il rilevamento che la sequenza tra gli AA 70-74 Q(K/R)RAA della terza regione ipervariabile dell'HLA-DRb è condivisa anche da proteine esogene come la gp110, una glicoproteina maggiore della superficie del virus di Epstein-Barr, e la heat shock protein (HSP) DnaJ dell'E. coli, del Lactobacillus lactis e della Brucella ovis.

L'evenienza molto diffusa di mimetismo molecolare, cioè di omologia di sequenze molecolari fra peptidi esogeni ed autologhi, nel caso di un allele di classe seconda può rappresentare un fattore patogenicamente rilevante a vari livelli nell'innescò di una reazione autoimmune.

A livello intra-timico, l'espressione di alleli DRB1\*0401 permette dapprima la selezione di cloni autoreattivi per l'epitopo reumatoide (dato il legame a bassa affinità che ne impedisce la delezione). In un'ulteriore fase, con il riconoscimento della sequenza omologa di origine infettiva, gli stessi possono andare incontro ad espansione a livello sistemico e

successivamente migrare anche nelle sinovie, dove il loro "entrapment" può derivare dall'espressione di particolari molecole di adesione e dall'azione di citochine. Alternativamente, i peptidi microbici con omologia per l'epitopo reumatoide possono essere direttamente presentati a livello sinoviale dai sinoviociti macrofagici (tipo A), grazie alla loro ricca espressione di molecole DQ, o da cellule B-FR+, dopo la processazione nei sinoviociti tipo A.

Al momento è stato possibile isolare il virus di Epstein-Barr solo da cellule salivari e non dal sangue periferico di pazienti con AR, il che suggerisce un'alterazione della risposta, più che un ruolo etiologico. Dall'analisi dei peptidi antigenici naturalmente processati ed eluiti da alleli HLA-DR4, la maggior parte è risultata derivare da proteine di membrana, HLA di CI e CII ed immunoglobuline. Infine la sequenza QKRAA è risultata in grado di legare in modo specifico la proteina 73-Kd heat-shock endogena. Tale legame intracellulare può interferire con il montaggio, la presentazione o l'espressione di particolari peptidi antigenici.

## **STADI DELLA MALATTIA**

L'idea di una risposta cellulo-mediata nella patogenesi della sinovite reumatoide è stata inizialmente suggerita dall'osservazione di aspetti quali la neoangiogenesi e gli infiltrati linfocitari perivascolari nelle fasi precoci dell'AR.

Il concetto di una reazione di ipersensibilità ritardata alla base del processo patologico della sinovite si è andato affermando dagli anni 60 in base allo studio dei modelli sperimentali, alla dimostrazione della prevalenza dei linfociti T e dell'abbondante produzione di linfocine nel cavo articolare.

Da allora la caratterizzazione istochimica degli infiltrati sinoviali ha permesso di dimostrare nell'AR gli aspetti tipici di una malattia autoimmune T-mediata. La distribuzione micro-anatomica simile alla zona para-corticale dei linfonodi, con marcata prevalenza di cellule CD4 MHC-CII+ nelle aree dei centri germinativi e degli aggregati linfocitari perivascolari, in stretto contatto con cellule dendritiche, ha suggerito l'esistenza di una persistente immunostimolazione dei linfociti T. La successiva scoperta, negli anni 70, dell'associazione dell'AR all'allele HLA-CII DR4, ha reso ancora più convincente l'idea dell'esistenza di una

risposta di cellule TCD4+ verso un antigene presentato in modo ristretto MHC- CII DR4 a livello della membrana sinoviale.

L'introduzione degli anticorpi monoclonali e la definizione delle basi molecolari del riconoscimento antigenico, dell'attivazione e delle funzioni effettrici della cellule T, ha portato verso la fine degli anni 80 all'ipotesi di un ruolo centrale dei linfociti T nell'etio-patogenesi dell'AR (the: "T-cell paradigm").

In base a tale concetto l'ipotesi tutt'oggi prevalente è che etero-auto antigeni (Ag) ignoti inducano nella membrana sinoviale e nella cartilagine articolare un processo infiammatorio cronico con le caratteristiche di una risposta autoimmune di tipo cellulo-mediato.

Per questo i diversi stadi della sinovite reumatoide sono stati definiti in base agli eventi di una reazione del tipo dell'ipersensibilità ritardata (tabella 2).

**Tabella 2:** Stadi della sinovite reumatoide (fisio-patologia e clinica)

FASI CLINICHE DELLA SINOVITE REUMATOIDE	STADI ISTOPATOLOGICI	FASI IMMUNOPATOGENETICHE DELLA SINOVITE (Reazione di ipersensibilità ritardata)
<b>Preclinica</b>	Attivazione ed iperplasia del lining sinoviocitario Neoangiogenesi e Clusters di cellule T-attivate perivascolari attorno alle venule ad endotelio alto	Cognitiva (1) e di Attivazione/ Proliferazione (2) -Presentazione peptide-MHC e riconoscimento (TCR-CD4) -Attivazione TCD4 Ag-specifiche e cellule endoteliali -Prolif./differ.TCD4"Memory"Ag-specifiche -Neoangiogenesi
Esordio e persistenza della Sinovite infiammatoria	Infiltrato nello stroma subsinoviocitario e nel tessuto midollare dell'osso subcondrale di PMN e MNC; Proliferazione del lining sinoviocitario e comparsa di follicoli linfatici.	<b>Immigrazione e Differenziazione (3)</b> -Attivaz./differ.: T / B / M -Immigrazione:PMN/T/B/M/cell. dendritiche -Proliferazione /Differenziazione sinoviociti

<p>Esiti del danno articolare e comparsa delle deformità</p>	<p>Invasione del panno sinoviale alla superficie della cartilagine fibrosa e ialina. Comparsa di nidi di pannociti e condro-osteoclasti alla limitante osteocondrale. Erosioni cartilaginee, subcondrali, cisti ossee.</p>	<p><b>Effettrice (4) ed Invasiva (5)</b>          -Prolif./differ. M, fibroblasti, condroclasti, osteoclasti          -Formazione del panno sinoviale          -Degradazione matrice cartilaginea          -Erosioni ossee subcondrali</p>
--	--	--

Stadio 1-2: presentazione dell'antigene alle cellule T CD4+ da parte delle APCs (macrofagi e cellule dendritiche della membrana sinoviale). E' la fase che dal riconoscimento immunitario, asintomatico e completamente privo di manifestazioni cliniche e radiologiche, porta alla comparsa dei segni, spesso aspecifici, del processo infiammatorio locale e sistemico, come l'astenia, la febbre, le artralgie e l'iniziale rigidità al mattino.

Stadio 3: dall'innesco del processo infiammatorio focale nello stroma subsinoviocitario, al coinvolgimento infiammatorio di tutte le strutture articolari da parte di un processo dapprima essudativo, poi di tipo proliferativo diffuso della membrana sinoviale, fino all'avvio della formazione del "panno" sinoviale.

I linfociti T CD4+ memory (CD45RA-RO+), attivati (MHC+; CD69+) dal contatto con l'antigene, migrano nella sinovia attraverso l'endotelio, grazie all'espressione di molecole di adesione (CD44; CD29:VLA-4; LFA-1) che ne permettono il legame con le E-selectine (ELAM-1 e VCAM-1) espresse dai vasi del sublining sinoviale. Le cellule T immigrate sono altamente differenziate (CD28+; CD80+), proliferano e rilasciano citochine (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN-g) che stimolano la proliferazione dei linfociti B e la loro differenziazione in cellule anticorpo-secerenti. In base alla produzione di linfocine risultano rappresentati entrambi i pattern di tipo Th1 (proinfiammatorio) e Th2 (antiinfiammatorio). Nonostante la scarsità di IL-2 a livello della membrana sinoviale, sembrano prevalenti le cellule Th1, in accordo con la presenza di TNF $\alpha$ , IFN-g ed IL-12 e l'assenza di IL-4.

Di recente è stata documentata in modo diretto la netta prevalenza di linfociti Th1 negli infiltrati sinoviali, in base all'espressione del recettore CCR5 per le monocine, specifico di tale subset.



Un'espansione della frazione di cellule T CD4<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD40L<sup>-</sup>, osservata sia a livello della membrana sinoviale, che in circolo, è risultata correlata alla severità dell'AR. Si tratta di una frazione di cellule potenzialmente autoreattive, con fenotipo citochinico caratterizzato dalla produzione intermedia di IL-2, IL-4 ed intensa di INF $\gamma$ , prive di attività induttrice sulla proliferazione/differenziazione dei B linfociti, con capacità citolitiche di tipo "natural killer", mediata dal meccanismo "perforine/granzymeB" e dall'espressione di DAP12 della cascata di costimolazione e della famiglia "KIR" dei recettori NK.

Sono soggette a proliferazione clonale e differenziazione da persistente stimolazione Ag, la loro attività citotossica può avere un ruolo nel danno endoteliale vascolare, sia a livello sinoviale che sistemico.

Tale frazione risultano caratterizzate da espansione clonale, indotta dall'Ag, in particolare nei soggetti con AR e segni anamnestici di sensibilizzazione all'EBV ed in quelli con complicanze extrarticolari tipo la vasculite. La frequenza dell'espressione del gene KIR2DS2 della famiglia dei recettori NK da parte delle cellule TCD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> circolanti è di circa 71% nei soggetti con AR e vasculite e ed attorno al 50% nei soggetti con AR senza manifestazioni extraarticolari e nei controlli.

I linfociti T sinoviali presentano uno stadio di attivazione frusto o intermedio caratterizzato dall'espressione di alcuni marcatori di attivazione precoce (CD69; HLA-DR) e di altri di tipo tardivo (VLA-1) e sono in gran parte CD25<sup>-</sup>.

Non sono infatti cellule in fase di proliferazione (S o G2/M), ma rappresentano probabilmente cellule in fase di estrema differenziazione in situ.

La scarsità di linfociti T in fase di attiva proliferazione ed in grado di produrre IL-2, sembra in antitesi con una risposta di ipersensibilità ritardata antigene specifica.

Al momento lo studio dell'organizzazione dei geni TCR ha permesso di dimostrare soltanto che in alcuni individui è presente una certa oligoclonalità (clonotipi dominanti) a livello sinoviale e/o sistemico e comune nelle diverse sedi articolari, ma variabile da soggetto a soggetto. Tuttavia lo studio delle risposte linfocitarie nelle sinoviti reattive, in cui è noto l'agente etiologico, mediante la "limiting dilution" ha dimostrato

come le cellule T-specifiche siano estremamente scarse, rappresentando circa l'1/10.000 di quelle degli infiltrati sinoviali.

A conferma della difficoltà di evidenziare in modo diretto una restrizione del repertorio dei linfociti T nell'articolazione, è interessante la dimostrazione che questa è risultata evidente solo per le cellule in grado di rispondere in vitro all'IL-2 e quindi necessariamente comprese nella frazione molto esigua, circa l'1%, che ne esprime il recettore anche in vivo. Altri studi hanno riportato a livello articolare una prevalenza delle cellule T che montano catene delle famiglie V $\alpha$  3, V $\alpha$  14 e V $\alpha$  17 del TCR. Tale dato è interessante in quanto queste famiglie di catene variabili possono condividere sequenze, in particolare della regione CDR4, codificate da geni altamente omologhi, che sono in grado di legare alcuni superantigeni (molecole che determinano l'espansione linfocitaria di particolari cloni perché interagiscono selettivamente con particolari famiglie V $\alpha$  del TCR, al di fuori della tasca per il peptide, quindi in modo Ag specifico). L'arrivo di superantigeni nell'articolazione, rappresentati da proteine di origine batterica, dalle HSP di origine micobatterica e da alcuni virus tra cui l'EBV ed i retrovirus, spiegherebbe quindi l'espansione delle relative popolazioni T-cellulari.

Infine, dati ancora non conclusivi, derivati dall'analisi della porzione centrale del sito di legame per l'Ag del TCR, detta "Complementary Determining Region" CDR3, ottenuta mediante sequenziamento del DNA delle regioni NDNJ di geni del TCR di cellule di provenienza articolare, ha rivelato l'esistenza di certi motivi aminoacidici conservati. La distribuzione del pattern di condivisione di AA della regione CDR3 di molti riarrangiamenti del TCR in singoli pazienti, suggerisce l'esistenza di una risposta Ag specifica nella sede del processo infiammatorio dell'AR.

Nella fase conclamata della sinovite esiste una massiva produzione di immunoglobuline, la maggior parte dirette contro l'Fc $\gamma$  delle IgG, i fattori reumatoidi (FR), soprattutto delle classi IgG ed IgM; le prime sono in grado di auto-aggregarsi direttamente, cosa che avviene già a livello citoplasmatico nelle plasmacellule. Ne deriva la formazione di macroaggregati ed immunocomplessi (IC), con conseguente attivazione della cascata complementare e formazione di peptidi chemiotattici (C3a, C5a) che richiamano cellule infiammatorie, specie PMN, a livello della membrana sinoviale. Circa un milione di PMN al giorno può entrare nel

cavo articolare di una sinovite reumatoide in fase di attività. L'accumulo dei neutrofili è favorito dall'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale, indotto da citochine quali l'IL-1 ed il TNF. Si parla di ragociti o RA cells per indicare i numerosi neutrofili con citoplasma vacuolare, per fagocitosi di ICC, detriti cellulari e materiale fibrinoso. L'attivazione della fagocitosi comporta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e di metaboliti dell'acido arachidonico (PGE2 e LTB4), la liberazione di enzimi lisosomiali (proteasi acide: catepsina B e D; proteasi neutre: elastasi, collagenasi), l'attivazione dei sistemi della coagulazione, della fibrinolisi, delle chinine, del complemento. Citochine prodotte dal sistema monocito-macrofagico (IL-1, IL-8, CSF1, TNF $\alpha$ ) stimolano l'angiogenesi e la proliferazione dei sinoviociti. L'iperplasia del tessuto sinoviale porta alla formazione dei villi sinoviali, che in questo stadio non sono polarizzati, non invadono ancora la cartilagine articolare e sono evidenti anche macroscopicamente.

Il paziente riferisce astenia, febbre e rigidità articolare mattutina. L'esame obiettivo può rilevare lieve tumefazione e dolorabilità di alcune piccole articolazioni (mani, polsi, piedi). Assenti i segni radiologici alla radiologia convenzionale in fase precoce, successivamente vi è l'estrinsecazione del processo infiammatorio articolare a livello clinico, le articolazioni sono francamente tumefatte, calde e dolenti; è presente inoltre la rigidità od impaccio doloroso al mattino e compare l'atrofia calcare juxtaarticolare alla radiologia convenzionale, la tumefazione delle parti molli all'Rx a bassa tensione, il versamento e l'ispessimento sinoviale all'ecografia, come pure alla RMN con mezzo di contrasto, e l'iper captazione scintigrafica dopo somministrazione di  $^{99}\text{Tc}$ .

Stadio 4: caratterizzato dall'organizzazione del processo proliferativo sinoviale in un "panno" costituito da tessuto di granulazione che tende ad estendersi dalla limitante della cartilagine ialina ed invagina anche le strutture articolari quali ligamenti e menischi, provocandone la disgregazione mediante una progressione bidirezionale, sia dalla superficie ialina della cavità articolare, sia dal versante osteo-condrale.

La limitazione funzionale è di grado variabile, correlata ai segni locali della flogosi. Le deformità articolari, secondarie alla proliferazione sinoviale, all'atrofia muscolare ed alle sublussazioni da lassità capsulo-ligamentaria,

possono anche essere reversibili, in base all'attività locale del processo della sinovite.

L'IL-1 ed il TNF, prodotti da macrofagi e fibroblasti, agiscono in sinergismo sugli stessi fibroblasti e sulle cellule sinoviali: la IL-1 stimolando la proliferazione, che è favorita dalla neoangiogenesi, il TNF inducendo la produzione e la liberazione di prostaglandine e di metalloproteasi (MMP). Queste sono in grado di distruggere la matrice proteica della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale, mentre la PGE2, come pure la IL-1, esercita un'azione osteopenizzante con conseguente osteopenia subcondrale e sistemica.

La radiologia convenzionale rileva la riduzione delle interlinee articolari, mentre la RMN con mezzo di contrasto è in grado di evidenziare le inicialissime erosioni a carico della corticale alla giunzione condro-epifisaria.

Stadio 5: l'azione invasiva del panno sinoviale determina la distruzione delle superfici articolari ed il danno delle strutture periarticolari (tendini, legamenti).

Clinicamente appaiono le deformità fisse, accompagnate da marcata impotenza funzionale, non direttamente correlabile all'attività del processo flogistico. Frequenti anche le manifestazioni extraarticolari.

L'esame radiologico mostra la marcata riduzione o scomparsa dello spazio articolare, le erosioni subcondrali, le cisti ossee, fino ai crolli epifisari.

L'ultimo stadio patologico è rappresentato dalle dislocazioni e dall'anchilosi dei capi ossei articolari, Sono inoltre frequenti i crolli vertebrali ed epifisari e le fratture diafisarie da stress, in particolare alle ossa metatarsali e del bacino, per osteopenia diffusa, secondaria alla flogosi sistemica o di origine iatrogena.

## **ACQUISIZIONI PATOGENETICHE RECENTI: LA REAZIONE MESENCHIMALE**

La mancata individuazione dell'autoantigene, l'assenza di tracce di organismi infettanti (RNAp-m.), la scarsità di alcune linfochine di derivazione T-cellulare, contrapposta all'abbondanza di monochine, la mancata evidenza di espansione clonale antigene specifica dei linfociti T articolari o circolanti ed infine la possibilità che peptidi self vengano

presentati da cellule dendritiche del microambiente sinoviale, in caso di preattivazione dei sinoviociti e produzione di citochine secondaria a traumi, reazioni allergiche o infezioni, hanno portato di recente a formulare l'ipotesi detta "mesenchimale" per spiegare la patogenesi dell'AR.

Secondo quest'ultima, la persistenza del processo della sinovite, dopo il riconoscimento di uno specifico antigene esogeno o di autoantigeni locali, sarebbe sostenuta per via autocrina o paracrina dalla sola partecipazione delle cellule mesenchimali (soprattutto sinoviociti tipo A e B), senza la necessità di un coinvolgimento persistente dei linfociti T.

Tale ipotesi tiene conto della sempre migliore delineazione del ruolo diretto delle cellule mesenchimali, quali sinoviociti, condrociti ed osteociti, nella progressione del danno articolare, in base alla più estesa applicazione di studi prospettici riguardanti l'istopatologia sinoviale.

Solo di recente è stato evidenziato che l'entità dell'infiltrazione monocitaria è correlata non solo con l'attività clinica della malattia, ma anche con la progressione delle lesioni radiologiche. Il 60-80% di queste di solito risulta evidente entro i primi 2 anni dall'esordio della malattia e la loro progressione si mantiene anche in assenza dei segni locali della flogosi.

In aggiunta, nuove acquisizioni sono state ottenute sulla fisiologia e le interazioni delle cellule linfocitarie e mesenchimali, che hanno permesso di svelare alcune contraddizioni del processo della sinovite reumatoide ritenute fino ad ora apparentemente irrisolvibili.

Alcuni di questi punti riguardano:

- L'evidenza di replicazione in situ nel lining dei sinoviociti tipo B simil-fibroblasti (FLS: HLA-DR+, DQ-; CD14-; CD68-; VCAM-1+; UDPG+ uridin-difosfo-glucosio-deidrogenasi) in base all'espressione di oncogeni associati alla proliferazione, quali il c-myc. L'espressione di oncogeni è regolata dalla produzione di fattori di crescita e di citochine (TGF $\beta$  o FGF), che agiscono per stimolazione autocrina. Aspetti di tipo "trasformato", simil tumorale delle cellule FLS sono la capacità di accrescimento in sospensione e la perdita dell'inibizione da contatto. Per questo tali cellule sono state anche chiamate "pannociti".

- La riduzione dell'apoptosi da parte dei sinoviociti tipo B, aspetto tipico di cellule trasformate, in accordo ai precedenti, può spiegare il loro

accumulo nella membrana sinoviale e la proliferazione del lining sinoviale. Il deficit di apoptosi sembrerebbe mediato da una eccessiva espressione di proteina p53 (tumor suppressor protein), per mutazione somatica di tali cellule. Di recente la monoclonalità di tali cellule, ottenute dalle membrane sinoviali dell'AR, è stata confermata in colture in vitro.

Il concetto attuale è che l'infiammazione e la distruzione articolare abbiano origine da una serie di complesse interazioni cellulari nella sinovia reumatoide.

A differenza dei sinoviociti FLS, quelli di tipo A, allineati in due fronti, superficiale e profondo del lining, sopra e sottostanti le cellule FLS, appaiono come cellule simil-macrofagiche (HLA-DR+HLA-DQ+;CD14+;CD68+). Esse non rappresenterebbero gli effettori primari del danno cartilagineo, ma gli "amplificatori"; costituiscono la quota cellulare più numerosa del lining, spesso adiacenti ai linfociti attivati. Presentano uno stato di attivazione in base all'aumentata espressione dei fattori nucleari di trascrizione NF-kB e -kM, dei geni per l'IL1 ed il TNF $\alpha$  e di altre interleuchine: IL6, IL8, G-CSF, GM-CSF e PDGF. Quest'ultimo in grado di indurre la proliferazione degli FLS in sospensione.

La differenziazione dei monociti circolanti in cellule macrofagiche è indotta da M-CSF, GM-CSF ed IL-3, che promuovono l'espressione di ALCAM (CD166), più intensa sulle cellule in fase di avanzata differenziazione come le cellule giganti multinucleate.

Esistono poi meccanismi di automantenimento della reazione mesenchimale basati su particolari network citochinici.

#### AUTOCRINI

A) La produzione monocito/macrofagica di IL-1 e TNF $\alpha$  rappresenta il principale sistema di stimolazione autocrina, fra l'altro sinergico, di queste cellule. La produzione di IL-1Ra rappresenta il principale sistema di feedback negativo naturale dell'attività dell'IL-1. Il rapporto IL-1Ra/IL-1 risulta progressivamente correlato al grado di differenziazione delle cellule macrofagiche ed è finalizzato al contenimento della reazione di ipersensibilità ritardata, nelle quali i monociti rappresentano le principali cellule effettrici. Inoltre, l'IL-1 ed il TNF $\alpha$  stimolano in modo sinergico la produzione di IL-11 da parte delle cellule RSF sinoviali, che induce la differenziazione degli osteoclasti e l'inibizione della produzione di osso, e quindi riveste un ruolo importante nel meccanismo dell'osteopenia nell'AR

Sia l'IL-1Ra mRNA, che proteina sono risultati localizzati prevalentemente a livello dei macrofagi perivascolari ed in quantità inferiore in quelli del lining. Il Rapporto IL-1Ra/IL-1 in colture di sinoviociti di pazienti con AR è compreso fra 1.2 e 3.6, cioè in difetto per quanto riguarda la capacità di saturazione inibente dell'IL-1Ra del recettore dell'IL-1R tipo 1. Tale difetto di produzione potrebbe derivare da un particolare genotipo produzione (vedi genetica).

B) La stimolazione autocrina dei sinoviociti tipo A mediata dalla secrezione di IL-8, MCSF e GM-CSF.

C) La stimolazione autocrina dei sinoviociti tipo B mediata dalla secrezione di FGF.

D) L'induzione autocrina di MHC-DR, da parte di GM-CSF e TNF $\alpha$ .

#### PARACRINI

A) Un feed-back positivo fra monociti/macrofagi e cellule FLS è basato sulla rispettiva produzione di TNF $\alpha$ , IL1, IL-10 e di IL8 e MCP-1, rispettivamente.

pannoci, in quanto cellule trasformate e differenziate in senso effetore, invasivo e litico (produzione di citochine e MMP), renderebbero del tutto sganciato il processo erosivo da quello infiammatorio articolare.

#### STIMOLAZIONE MACROFAGICA T-DIPENDENTE ANTIGENE-ASPECIFICA E FEEDBACK REGOLATORI

Un altro feedback positivo è stato di recente messo in evidenza fra le cellule T ed i sinoviociti macrofagici (tipo A), basato sulla produzione di IL-15 da parte dei monociti. L'IL-15, che lega un recettore con due subunità comuni a quello dell'IL-2, è in grado di stimolare l'espressione di CD69, ICAM e LFA-1, e quindi l'attivazione dei linfociti T policlonali. Questi, per adesione diretta, possono indurre la produzione di TNF $\alpha$  da parte delle cellule macrofagiche. Tale meccanismo rappresenta una possibile via di mantenimento della stimolazione pro-infiammatoria antigene-indipendente mediata dai linfociti T. IL-15 esercita INOLTRE UN effetto protettivo sull'apoptosi sulle cellule sinoviali T-CD45RB-Fas-bcl-2 +

Analogo al precedente ma in senso opposto è invece il feedback prevalentemente anti Th1, basato sull'aumentata trascrizione e produzione di IL-13 da parte dei linfociti T sinoviali. L'IL-13 condivide

alcune attività antinfiammatorie con l'IL-4, (e la sinergia con l'IL-10) come l'inibizione della secrezione macrofagica di IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  e la riduzione dell'espressione di CD16 e di CD 64 (recettori Fc $\gamma$ ).

A differenza dell'IL-4 invece, è in grado di accrescere sugli stessi macrofagi l'espressione di HLA-DR e CD23, favorendo l'attivazione ed alcune attività effettrici di tali cellule. L'IL-13 eserciterebbe quindi una attività modulante molto selettiva sulle cellule macrofagiche, e nella sinovia reumatoide l'espressione di IL-13 mRNA e proteina è risultata molto superiore a quella dell'IL-4. .

Interessante anche l'aumentata trascrizione e produzione di IL-10 da parte dei sinoviociti macrofagici. Ciò può spiegare la scarsità di IL-2 rinvenuta nella membrana sinoviale nell'AR, dato l'effetto soppressivo dell'IL-10 sulle citochine Th1.

Una frazione di cellule TCD4 particolarmente espansa a livello della membrana sinoviale ed assente in circolo, è caratterizzata dalla produzione di IL-10 ed INF $\gamma$ . TALE FENOTIPO CITOCHINICO può rappresentare un meccanismo di feed-back negativo finalizzato alla riduzione dell'attivazione T cellulare e spiegare la ridotta presenza di citochine T cellulari a livello articolare

Infine, indipendentemente dalla natura dell'antigene, è di grande importanza, durante il processo di presentazione antigenica in situ a livello sinoviale, un sistema di costimolazione da adesione diretta fra sinoviociti tipo A e linfociti T che coinvolge l'interazione fra CD80 e CD86 sulle cellule APC e CD28 sulle cellule T. L'analisi immunoistochimica ha permesso di localizzare l'espressione di queste molecole e quindi la possibilità di interazione APC-cellula T, nel microambiente sinoviale a livello degli aggregati perivascolari e dei sinoviociti del lining.

## **FATTORI REUMATOIDI (FR)**

Il FR, il primo autoanticorpo identificato, è rappresentato da una frazione di anticorpi anti-gammaglobuline diretta contro il frammento Fc delle IgG e si ritrova nel 75-80 % dei pazienti con AR.

Il FR di pazienti con AR lega tutte le sottoclassi delle Ig a livello dei domini C $\mu$ 2-C $\mu$ 3.

Nei soggetti normali i linfociti B con FR di superficie sono comuni, ma non è presente FR in circolo. Infatti i soggetti FR+ sono circa l'1-5% degli adulti



ed il 10% degli anziani. La produzione di fattore reumatoide può essere indotta da una risposta immune anamnestic, da una stimolazione B di tipo policlonale e da superantigeni batterici.

Studi sulle sequenze geniche di molte paraproteine monoclonali IgM con attività di FR indicano che la maggior parte sono derivate da una piccola famiglia di geni conservati. Viceversa le IgM-FR dei pazienti con AR sono altamente polimorfiche. Le loro sequenze geniche indicano l'utilizzo di diverse regioni geniche variabili (segmenti V), sia per le catene leggere che per le pesanti, suggerendo che diverse mutazioni somatiche hanno contribuito alla formazione dei FR dei pazienti con AR, come succede nel caso di una reazione indotta dall'antigene. Nella membrana sinoviale avverrebbe quindi l'espansione di un numero limitato di cloni di cellule B, a riprova della selezione indotta dall'antigene

Si dice "FR Monoreattivo" quello con alta affinità per l'IgG-Fc, il cui legame attiva il complemento in modo almeno 3 volte superiore al "FR Polireattivo", perché dotato di affinità inferiore ed in grado di legare antigeni diversi dall'Ig-Fc (DNAs; CII;  $\mu_2$  microglobuline). Il "FR Monoreattivo" si ritrova esclusivamente nell'AR.

I precursori delle cellule B che producono IgM-FR sono 15 volte più frequenti nel liquido sinoviale rispetto al sangue periferico.

La frequenza delle cellule produttrici IgM-FR fra le plasmacellule produttrici di IgM nei pazienti con AR sieropositivi è di circa il 50%

Grandi quantità di FR sono sintetizzate nella sinovia dei pazienti con AR gli immunocomplessi presenti nell'articolazione possono legare i FR sulla superficie delle cellule B; queste internalizzano, processano e poi ripresentano l'antigene ai linfociti T, stimolandone l'attività helper e quindi l'ulteriore produzione di FR. Nell'AR la frazione di B linfociti CD5+ risulta raddoppiata rispetto ai controlli (20%), ed è in grado di produrre FR di tipo sia Mono- che Poli-reattivo.

Il FR prodotto nell'AR può essere di qualsiasi isotipo e sottoclasse. Il sottotipo IgG-FR più rappresentato nel liquido sinoviale (40-50%) è quello rivolto verso le IgG3, in analogia a quanto osservato per gli autoanticorpi anticollagene Tipo II, il che rispecchia la prevalente produzione di tale sottoclasse a livello sinoviale. Il FR IgM lega al massimo 5 molecole IgG, che a loro volta hanno valenza di legame=1. Questi complessi IgG-IgM sono stati riconosciuti inizialmente all'ultracentrifugazione come complessi

22S. Essi non sono in grado di attivare il complemento.

Il FR IgM lega invece gli aggregati di IgG (al calore) con affinità un milione di volte superiore rispetto al monomero di IgG, ed in tal caso induce facilmente l'attivazione del complemento, ciò che avviene nel cavo articolare.

Il FR IgG presenta la caratteristica unica di formare complessi per self-associazione, in assenza di altro tipo di antigene. In questi dimeri-ciclici, un singolo sito Fab di una molecola anticorpale è in grado di legare l'Fc dell'altra molecola IgG FR, mentre il secondo sito Fab rimane libero in entrambe le molecole del dimerico. Ciò permette l'ulteriore polimerizzazione dei dimeri IgG FR, dipendente dalla loro concentrazione, a differenza di quanto avviene nella reazione fra IgG-FR ed IgG normali, che porta al massimo alla formazione di un trimero.

Poiché la costante di associazione dei complessi di IgG-FR è pari a quella del legame di molecole singole, l'eccesso di IgG è in grado di inibirne l'ulteriore polimerizzazione. Il fenomeno della self-associazione è possibile già nel citoplasma delle plasmacellule sinoviali, permettendo una massiva attivazione complementare e l'innescare di reazioni della flogosi.

L'IgG4-FR, sottoclasse che prevale nel corso di stimolazioni antigeniche di lunga durata, non è in grado di attivare il complemento, ma può reagire con le mast-zellen (Ac omocitotropico) ed indurre il rilascio di istamina e di altre citochine. Tale meccanismo è importante dato l'elevato numero di mastociti negli infiltrati sinoviali.

L'IgA-FR viene prodotto in forma sia monomerica che polimerica. Quest'ultimo può dar luogo ad immunocomplessi interagendo con le IgG. Titoli elevati di IgA-FR sono correlati alla progressione dell'erosività e quando estremamente elevati possono essere causa di sindromi da iperviscosità e vasculite.

Titoli elevati di FR IgM "classico" sono associati a maggior severità della malattia ed alle manifestazioni extrarticolari. La positività del FR di solito precede l'esordio dell'AR, non risulta correlata all'attività della malattia nei primi due anni, ma solo in corso di AR di lunga durata.

## ANATOMIA PATOLOGICA

Le lesioni macroscopiche a livello della membrana sinoviale sono: l'iperemia capillare (colorito della membrana), il grado di

vascolarizzazione (vasi individuabili), la formazione e lo sviluppo di villi e la presenza di tessuto di granulazione (similcicatriziale), l'estensione oltre la superficie ialina, la presenza di lesioni cartilaginee, fino alla comparsa di osso eburneo.

Le alterazioni microscopiche più caratteristiche consistono nello slaminamento del lining sinoviocitario (n° di strati nucleari > 3 ), con presenza di aree di necrosi in superficie e a livello sub-intimale, proliferazione vasale, comparsa di cellule giganti plurinucleate, infiltrati diffusi perivascolari e formazione di follicoli linfatici con centri germinativi. L'invasione della cartilagine articolare da parte del panno sinoviale ha origine dal tessuto pericondrale e procede in modo bidirezionale dalla superficie articolare e

dal midollo osseo subcondrale, che appare precocemente infiltrato da MNC e dove compaiono ammassi di cellule omogenee, poliedriche, con nuclei ampi, di aspetto immaturo; rappresentano probabilmente le fasi di maggior differenziazione dei sinoviociti del panno e sono difficilmente distinguibili dai nidi di condro-osteo-

-clasti. Il panno vascolarizzato sopraggiunge successivamente, dopo che le alterazioni della matrice cartilaginea permettono la penetrazione vascolare.

Una lesione extraarticolare tipica è quella del nodulo reumatoide, caratterizzato da una zona centrale di necrosi fibrinoide, circondata da cellule fusate (mononucleati attivati ed altamente differenziati) disposte a palizzata e, alla periferia, da tessuto connettivo con linfociti e plasmacellule. I noduli reumatoidi compaiono di solito in sede perivasale a livello sottocutaneo, ma possono essere localizzati a livello delle sierose, sull'endocardio, nel miocardio, nelle pareti di grossi vasi ed in parenchimi molto vascolarizzati come il polmone ed il rene.

## DIAGNOSI DI AR

L'American Rheumatism Association ha recentemente revisionato e proposto i seguenti criteri per la diagnosi di AR dell'adulto (Lipsky 1991):

1. Rigidità articolare mattutina che duri almeno 1 ora
2. Tumefazione (artrite) di tre o più articolazioni o gruppi di esse
3. Tumefazione (artrite) delle mani (IFP, MCF) e dei polsi
4. Tumefazione (artrite) simmetrica

5. Noduli sottocutanei
6. Sieropositività per il fattore reumatoide
7. Alterazioni radiologiche di tipo erosivo

Per la diagnosi di AR devono essere soddisfatti almeno 4 dei suddetti criteri e con durata dei segni che persistano da almeno 6 settimane; vanno inoltre escluse altre malattie che si manifestano con artrite, come la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la polimialgia reumatica, la sindrome di Sjogren, il LES.

Per la diagnosi è utile ed opportuno anche esaminare precocemente il liquido articolare per escludere le artriti infettive e quelle da cristalli.

Le radiografie delle mani e delle altre articolazioni affette dovrebbero essere fatte all'esordio e ripetute ogni anno per i primi anni, per avere la documentazione della progressione dell'artrite.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'AR causa una sinovite delle mani, dove interessa soprattutto le articolazioni interfalangee prossimali, dei polsi, dei piedi dove colpisce soprattutto le articolazioni metatarso-falangee, delle anche, delle ginocchia e dei gomiti, tuttavia possono essere colpite tutte le articolazioni sinoviali (temporo-mandibolari, sterno-clavicolari, rachide cervicale, articolazione crico-aritenoidi). Le caratteristiche dell'interessamento articolare sono 1) la progressione centripeta, 2) la simmetricità, 3) il carattere aggiuntivo, 4) l'evoluzione ingravescente, 5) l'andamento a poussées.

Le articolazioni sede di sinovite in fase di attività sono tumefatte (per proliferazione ed imbibizione della membrana sinoviale e per la presenza di versamento articolare), con edema delle parti molli e cute pallida o solo modicamente arrossata. La rigidità e dolorabilità al movimento ed alla palpazione sono prevalenti al mattino e le manifestazioni tendono ad attenuarsi durante la giornata.

L'esordio può essere: A) "insidioso" nel 50% dei casi nell'arco di settimane o mesi, caratterizzato da sintomi sistemici, fra cui febbre e come primo sintomo articolare la rigidità al mattino alle mani e l'impegno di tipo poliarticolare simmetrico ai polsi, MCP, IFP, tibiotarsiche e MTF; più raramente monoarticolare alla spalla o al ginocchio, entrambi associati alla prognosi peggiore; B) "intermedio", con impegno articolare nell'arco di giorni o mesi, con sintomatologia sistemica più accentuata; C) "acuto" nel

15-25% dei casi, nell'arco di pochi giorni, di solito con impegno monoarticolare ad una grande articolazione: il ginocchio, la spalla o l'anca, con i caratteri locali della flogosi acuta, tale da suggerire un'artrite settica ed una prognosi migliore; D) il reumatismo palindromico, caratterizzato da un quadro di poliartrite acuta ricorrente, che interessa in modo variabile una o più articolazioni grandi o piccole, della durata variabile da qualche ora a qualche giorno e remissione spontanea, con completa negativizzazione dei segni articolari per l'intervallo di qualche settimana o mese. In 1/3 dei casi tale quadro evolve, con riaccensioni sempre più riavvicinate, in quello di una poliartrite persistente.

Il decorso della malattia può essere suddiviso in tre principali pattern:

1) di tipo policiclico, che compare nel 70% dei casi, può essere di tipo continuo o intermittente, con progressiva attenuazione dell'attività della malattia; 2) di tipo monociclico caratterizzato da un unico ciclo, seguito dalla remissione per almeno un anno, e che riguarda il 20% circa dei casi e 3) progressivo, con impegno articolare ingravescente, evidente nel 10% dei pazienti.

E' stata definita come remissione completa dell'AR, in base ai criteri dell'ACR, l'assenza di almeno cinque fra i segni e sintomi locali (tumefazione articolare o delle guaine tendinee, rigidità al mattino < 15'; di astenia, dolore articolare, dolorabilità alla pressione o al movimento) e di alterazioni della VES (<30 nella donna e >20 nel maschio), per un intervallo superiore ai due mesi consecutivi.

Col progredire della malattia compaiono la riduzione della motilità articolare, l'atrofia muscolare e lo sviluppo di deformità (deviazione ulnare delle dita delle mani, deformazioni a "collo di cigno", per flessione delle MCF e IFD e iperestensione delle IFP, "en Boutonnière", per flessione fissa delle IFP da dislocazione palmare degli estensori, pollice "a zeta", per sublussazione dorsale e flessione della MCF e iperestensione IFP), l'interessamento delle strutture di supporto, compresi tendini e capsula articolare (con frequenti tenosinoviti e borsiti), guaine comuni degli estensori delle dita delle mani (tumefazione dorsale al carpo), dei flessori delle dita, con impotenza all'estensione (dito a scatto), o stenosi del tunnel carpale, con compressione del nervo mediano al polso (sindrome del tunnel carpale), la supinazione e sublussazione del carpo da lesione del ligamento triangolare, accompagnata da dislocazione dorsale riducibile

dell'epifisi ulnare (segno del tasto di pianoforte) e rottura dell'estensore ulnare del carpo con dorsiflessione del radio (polso ad asola), tumefazione delle borse dei muscoli-semimembranoso e semitendinoso al polplite (cisti di Baker) e loro rottura o dissecazione nei piani fasciali della gamba (sindrome pseudotromboflebitica).

Una borsite ileopettinea può presentarsi come una massa inguinale mono o bilaterale, con tumefazione dell'arto inferiore, senza impotenza funzionale della coxo-femorale e richiede la diagnosi differenziale con l'ernia inguinale.

L'impegno dell'avampiede deriva dal coinvolgimento precoce delle articolazioni MTF, la cui tumefazione induce la deformità in flessione "a cresta di gallo" delle IFP. La marcia antalgica in massima dorsiflessione induce la valgizzazione delle dita a partire dal I, per ipertensione degli estensori lunghi, l'alluce valgo, lo svasamento dell'avampiede, la sublussazione plantare delle teste metatarsali, le borsiti sottocutanee, la fistolizzazione articolare ed infine la protrusione dorsale delle IFP (dita a martello). Anche l'impegno del retropiede è frequente, con tumefazione a livello della sottoastragala e talonavicolare, contrattura dei peroneali, deformità in valgo e piede piatto. Con la comparsa di erosioni si assiste all'appiattimento dell'arco longitudinale.

Viene definita come artrite "Robustus" un quadro caratteristico del maschio, caratterizzato da: marcata proliferazione sinoviale, scarso dolore od impotenza funzionale, estesi noduli sottocutanei e numerose cisti subcondrali da iperpressione endoarticolare. I pazienti risultano molto attivi e poco coinvolti psicologicamente.

Nell'artrite reumatoide dell'anziano, oltre i 60 anni, il sintomo dominante è la rigidità, l'impegno doloroso del cingolo pelvico, talvolta indistinguibile da quello della polimialgia reumatica, inoltre l'edema diffuso di mani, polsi ed avambraccia, scarsamente erosivo e con andamento ricorrente e frequenti remissioni spontanee; quindi generalmente con prognosi molto migliore di quella dell'AR classica, anche per l'ottima risposta agli steroidi.

### **Tabella 3.**

#### **CLASSIFICAZIONE DELLE MANIFESTAZIONI EXTRARTICOLARI DELL'AR**

##### **1) MANIFESTAZIONI SISTEMICHE O INTRINSECHE DELLA MALATTIA**

- noduli cutanei e viscerali
- vasculite
- sclerite
- sierositi
- cardite
- glomerulonefrite
- S. di Felty -(Pseudo S. Felty)
- M. Still

## 2) MANIFESTAZIONI SECONDARIE ALL'IMMUNOSTIMOLAZIONE- INFIAMMAZIONE

- anemia
- linfoadenopatia
- infezioni
- tumori
- amiloidosi

## 3) SINDROMI ASSOCIATE

- esocrinopatia infiammatoria; S.Sjogren
- interstiziopatia

## 4) COMPLICANZE DELLA MALATTIA

- osteopenia
- sindromi da intrappolamento
- mielopatia

## 5) COMPLICANZE JATROGENE

- metaboliche (corticosteroidi)
- ematologiche: anemia/leucopenia/pancitopenia (FANS, alchilanti, antimetaboliti, d-Penicillamina, sali d'oro)
- cutanee: eritema (antimalarici, Salazopirina, D-Penicillamina, Azatioprina, Ciclosporina), ulcere trofiche (corticosteroidi)
- renali (FANS, Ciclosporina, D-Penicillamina, sali d'oro)
- gastrointestinali (FANS, Azatioprina, Methotrexate)
- epatiche (antimalarici, antimetaboliti, alchilanti, sali d'oro, Salazopirina)
- polmonari: interstiziopatia, polmonite (Methotrexate, Ciclofosfamide, sali d'oro, D-Penicillamina)
- cardiache (FANS, Ciclofosfamide)
- oculari (Cloroquina, corticosteroidi, sali d'oro)
- neurologiche: neuropatia (Cloroquina, D-Penicillamina, sali d'oro,

Ciclosporina)

## 1) MANIFESTAZIONI SISTEMICHE OD INTRINSECHE DELLA MALATTIA

Possono essere fatali ed in generale la frequenza e la gravità sono correlate con la durata e la severità dell'artrite. Si può considerare "Malattia Reumatoide" la presenza di uno o più foci tissutali di una risposta immune con iperattività dei B-linfociti e produzione di autoanticorpi, come per esempio la pleura, il pericardio. L'impegno extrarticolare è molto raro in pazienti sieronegativi e risulta correlato al titolo di FR IgM. Una correlazione simile esiste anche con la positività degli autoanticorpi antinucleo (ANA anti-istone con morfologia di tipo omogeneo) e di autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (pANCA anti-lattoferrina con morfologia perinucleolare). Frequente è inoltre la positività degli immunocomplessi circolanti, delle crioglobuline e l'ipocomplementemia da consumo (C4 e CH50 ridotti).

L'impegno extrarticolare grave è più comune nei maschi, con un rapporto M/F di 1/1 rispetto all'1/3 dell'AR.

Le alterazioni sistemiche hanno la tendenza a coesistere e condividono un terreno patogenetico comune. Il meccanismo patogenetico alla base della sinovite sembrerebbe il granuloma da reazione T dipendente localizzata del tipo dell'ipersensibilità ritardata; l'impegno sistemico sembrerebbe associato ad una anergia T-cellulare e ad un'iperattività B-linfocitaria. Data però la frequente coesistenza di questi aspetti è più appropriato un modello legato alla reciproca dominanza dei due pattern funzionali Th1 e Th2, il Th1 (IL-2; INF-g) maggiormente implicato nel meccanismo della sinovite ed il Th2 (IL-4; IL-10) in quello delle manifestazioni sistemiche.

Fattori genetici, effetti iatrogeni, situazioni fisiopatologiche concomitanti come la gravidanza o le variazioni ormonali possono essere alla base delle modificazioni nei due sensi del pattern funzionale.

### - NODULI SOTTOCUTANEI

Rappresentano l'impegno osteoarticolare più frequente, comparso anche nel 40% dei pazienti sieropositivi, sulle superfici estensorie degli arti. Raramente appaiono come localizzazioni multiple in sede pararticolare alle dita delle mani e dei piedi, spesso in corso di terapia con metotrexate; si



parla in tal caso di nodulosi reumatoide.

#### - VASCULITE

Si definiscono con questo termine tutte le complicanze extraarticolari correlate all'impegno infiammatorio dei vasi. Si distinguono le seguenti forme:

ARTERITE DISTALE: le manifestazioni vanno dall'emorragia parcellare alla gangrena. Le

ulcere cutanee sono prevalenti agli arti inferiori, del tipo ulcere torpide, singole o multiple.

ARTERITE VISCERALE: cardiaca, renale, polmonare, intestinale, splenica, epatica.

L'aspetto patologico è quello della panarterite, con infiltrazione di tutti gli strati e necrosi fibrinoide. Una endoarterite obliterante con proliferazione intimale è tipica delle dita.

A livello perivascolare è presente un infiltrato linfocitario, mentre nei pazienti ipocomplementemici prevalgono i PMN e sono comuni i depositi di IgG-M e C3.

IMPEGNO NEUROVASCOLARE:

a) Neuropatia sensitiva distale di solito lieve con disestesia e parestesie ai piedi

b) Mononeurite multipla caratterizzata da alterazioni sensitive associate ad ipotonia o paresi distali.

#### - IMPEGNO OCULARE

La sclerite e l'episclerite riguardano circa l'1% dei pazienti: è caratteristico l'intenso arrossamento dell'episclerite, per la notevole vascolarizzazione dell'episclera, con prognosi buona per il vivus, ma con possibile esito in cheratite e cataratta. La sclerite è caratterizzata da colorazione brunastra, localizzata o diffusa e può evolvere nella Scleromalacia perforante, per riassorbimento granulomatoso della sclera sovrastante il tratto uveale.

#### - SIEROSITI

La PLEURITE essudativa può precedere l'artrite, nel 20% dei casi la comparsa è concomitante all'esordio. Di solito è limitata, più frequente all'emitorace sinistro, spesso risulta asintomatica. La cellularità è scarsa e

prevalgono i MNC; positivi il FR e gli immunocomplessi a titolo elevato, con riduzione del complemento; il livello di glucosio è basso; l'evoluzione a lungo termine è in fibrosi.

La PERICARDITE essudativa è diagnosticata ecocardiograficamente nel 30% dei pazienti.

#### - IMPEGNO CARDIACO

Noduli reumatoidi sono stati descritti alla base dell'aorta, nella mitrale e nel miocardio. L'arterite coronarica può determinare quadri di infarto del miocardio.

#### - IMPEGNO RENALE

Sono state descritte glomerulonefriti di tipo focale e membranoso, raramente di tipo necrotizzante. Le più frequenti sono le forme membranose secondarie ai sali d'oro e alla D-penicillamina. L'amiloidosi è una complicanza frequente, soprattutto delle forme giovanili tipo Still. L'impegno vascolare renale è comune, associato a quello tubulointerstiziale, secondario alla vasculite, all'amiloidosi e spesso di origine iatrogena. Prevalenti sono le alterazioni emodinamiche da FANS o da ciclosporina, ormai rara la necrosi papillare renale.

#### - SINDROME DI FELTY

E' considerata attualmente la forma più grave di AR, caratterizzata da impegno prevalentemente sistemico, artrite sieropositiva di severità variabile e leucopenia. Spesso risultano associate l'anemia, la trombocitopenia e la splenomegalia. Si tratta di una forma rara che riguarda l'1% dei pazienti con AR. Interessa prevalentemente donne oltre i 50 anni. I segni di vasculite sono frequenti, con noduli nell'80% dei casi ed ulcere cutanee e neuropatia nel 20-30%. Le sepsi da piogeni sono comuni. La neutropenia riflette sia l'aumentata distruzione periferica, sia l'inibizione della granulocitopoiesi, con la prevalenza del primo meccanismo, mediato dall'adsorbimento di immunocomplessi.

L'inibizione midollare potrebbe essere secondaria all'espansione di cellule CD4- o CD8-CD57, dimostrata a livello dei centri germinativi. Le cellule CD3CD57 hanno attività ADCC, quelle CD16CD56CD57 di solito attività NK. Un'espansione occulta di tale frazione si ritrova di frequente anche a

livello periferico nella sindrome di Felty.

Infine, anche nell'AR classica è evidente l'espansione della frazione CD8 "high"-CD57. Il repertorio TCR di tale frazione risulta di tipo oligoclonale, ristretto per le catene Vb5 e Vb13, e quindi probabilmente risultato di una stimolazione antigene specifica.

#### -PSEUDO SINDROME DI FELTY O SINDROME LGL

E' caratterizzata da poliartrite, neutropenia e linfocitosi, in assenza di leucopenia, splenomegalia e suscettibilità alle infezioni. Riguarda circa 1/3 dei pazienti con AR e neutropenia. Rispetto alla sindrome di Felty l'artrite non è erosiva, mancano le localizzazioni extrarticolari, la leucopenia è spesso assente, mentre la progressione in leucemia è molto frequente, attorno al 10%. La splenectomia risulta inefficace e comporta l'esacerbazione dei sintomi.

E' interessante come sia la pseudo sindrome che la forma classica siano associate all'omozigosi per il DR4 (0401).

Costante è l'espansione nel sangue periferico e midollare di linfociti con morfologia LGL T CD8+CD56+CD57+, spesso di tipo monoclonale. Più raramente è stata evidenziata l'espansione monoclonale di una frazione TCR $\alpha\beta$ .

#### -MORBO di STILL dell'ADULTO

Si tratta di una sindrome rara, che interessa giovani adulti, soprattutto donne fra i 30-40 anni, con impegno sistemico e viscerale, simile a quella tipica dell'infanzia ed una diagnosi prevalentemente di esclusione. Il quadro descritto negli anni 70 è costituito da poliartralgie, febbre accompagnata da rash maculopapuloso ed artrite fugace; linfadenopatia e splenomegalia e leucocitosi, negatività per il FR. E' stata riportata un'associazione con alleli HLAII-DR2;-DR4 e -DR7e HLAI-B35.

La febbre è caratteristica, elevata, nell'80% dei casi con un picco quotidiano, serotino o notturno, accompagnata dalla comparsa di eritema maculare color salmone. Comuni sono le artralgie e l'impegno precoce del rachide cervicale con impotenza funzionale. Sono frequenti la pericardite, le pleuriti e la comparsa di coliche addominali, la linfadenopatia e la epato-splenomegalia. Il decoso è di tipo policiclico e gli esiti articolari riguardano i polsi, il carpo e le IFD.

Dal punto di vista bioumorale costante è la leucocitosi (nel 75% > di 15000/mm<sup>3</sup>) accompagnata da incremento della VES, da ipoalbuminemia, modica anemia ipocromica-normocromica e la sieronegatività del FR e degli ANA. Comune è l'incremento delle transaminasi; caratteristici sono i livelli elevati della ferritina ed una complementemia normale o elevata. Radiologicamente l'aspetto diagnostico è la riduzione non erosiva delle rime delle articolazioni carpo-metacarpali ed intercarpiche, con esito in fusione. Il liquido sinoviale è di tipo infiammatorio con prevalenza di PMN (11.000-15.000/mm<sup>3</sup>).

## 2) MANIFESTAZIONI SECONDARIE ALL'IMMUNOSTIMOLAZIONE- INFIAMMAZIONE

### - ANEMIA

La maggioranza dei casi presenta un'anemia lieve da patologia infiammatoria sistemica, di tipo normocitico-normocromico, correlata all'andamento degli indici di flogosi.

L'anemia è più spesso multifattoriale, da carenza di ferro, folati e vitB12.

L'eritropoietina, al contrario della ferritina, è più elevata nell'anemia ferropriva, che in quella normocromica, e nell'AR la risposta all'eritropoietina è ridotta.

Comune è la gastrite atrofica, con ridotto assorbimento di folati e la gastroduodenite, con ridotto assorbimento di ferro ed emorragie inapparenti. L'aplasia midollare della serie eritroide T-immunomediata è rara, mentre grave è la pancitopenia da sali d'oro.

### - LINFOADENOPATIA

Linfoadenopatia sistemica (tipici gli aspetti di iperplasia dei centri germinativi da proliferazione dei linfociti B) e splenomegalia, prevalenti nelle forme tipo Still; inoltre la formazione di follicoli linfatici a livello sinoviale e nel parenchima di ghiandole esocrine (salivari, lacrimali), che assumono le caratteristiche di organi linfatici secondari.

### - INFEZIONI

L'incidenza di infezioni è superiore ai controlli, attorno al 5%. Più frequenti

risultano quelle polmonari, cutanee ed articolari. La terapia immunosoppressiva ne raddoppia l'incidenza. Temibili sono le polmoniti da germi opportunisti (*Pneumocystis carinii*) in corso di terapia con methotrexate.

#### - TUMORI

Il rischio di neoplasie è significativamente aumentato rispetto ai controlli. Il rischio relativo più elevato è quello per linfoma di Hodgkin, non Hodgkin e leucemie, pari a 3. I più frequenti sono i linfomi B. La S. di Felty e quella di Sjogren presentano un RR di 13.

Farmaci quali gli alchilanti, gli analoghi delle purine e la ciclosporina aumentano il rischio di neoplasie.

#### -AMILOIDOSI

Depositi di sostanza AA si rinvencono nel 30% dei casi autoptici a livello del microcircolo degli organi parenchimatosi. Nel rene i depositi sono sia a livello della corticale che dell'interstizio, si rendono clinicamente evidenti con quadri di sindrome nefrosica e di insufficienza renale cronica. A livello cardiaco determinano una insufficienza cardiaca restrittiva, a livello epatico epatomegalia, a livello intestinale provocano episodi di melena e malassorbimento, nel SNC sono responsabili di episodi di TIA, mentre a carico del SNP si manifestano con una neuropatia.

### 3) SINDROMI ASSOCIATE

#### - SINDROME SICCA E SINDROME DI SJOGREN

Nell'AR classica è frequente la comparsa di una cheratocongiuntivite secca con coinvolgimento delle ghiandole lacrimali, talvolta associata a xerostomia da impegno delle salivari. La prevalenza nell'AR è elevata e raggiunge il 50% dei casi, in base alla definizione considerata e può apparire in qualsiasi momento della malattia. Il decorso è sempre benigno. Va ricordato invece che nella sindrome di Sjogren è comune la presenza di FR a titolo elevato e che l'artrite, eventualmente presente, è lieve, non-erosiva (vedi capitolo S. Sjogren). ed è costante la positività per gli autoanticorpi anti-SSA e/o li anti-SSB). Utile ai fini diagnostici è l'associazione della forma secondaria all'allele HLA-DR4 ,a differenza di quella primaria

che risulta associata al l'HLA-DR3.

#### - INTERSTIZIOPATIA ED IMPEGNO POLMONARE

ALVEOLITE FIBROSANTE: l'impegno interstiziale polmonare è frequente con prevalenza di circa il 20%. Può essere subclinico, prevalente alle basi, di tipo reticolo-nodulare con evoluzione a nido d'ape e aspetto a vetro smerigliato associato a bronchiectasie alla TAC ad alta risoluzione. Caratteristica è la riduzione preclinica della diffusione polmonare el CO; l'alterazione spirometrica di tipo restrittivo con riduzione della capacità vitale e incremento di linfociti al broncolavaggio. E' stata confermata l'associazione con l'HLA-DRB1 e con il DQ.

NODULI POLMONARI possono essere asintomatici e comparire singolarmente o multipli e confluenti. Spesso sono fugaci. La disposizione è prevalentemente periferica, la necrosi centrale dà luogo a escavazioni con possibilità di fistole bronco-pneumiche.

SINDROME DI CAPLAN: e' caratterizzata da una fibrosi polmonare granulomatosa obliterante, dovuta alla reazione fibroblastica da sovrapposizione dell'R con una pneumoconiosi, di solito polvere di carbone o silice.

Alveoliti iatrogene sono state descritte da ciclofosfamide, sali d'oro, D-penicillamina e methotrexate.

POLMONITE OBLITERANTE (BRONCHOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA: BOOP): è secondaria a superinfezioni respiratorie da germi opportunisti in corso di trattamento immunosoppressivo. Risponde agli steroidi e la prognosi è buona.

I quadri di gran lunga più frequenti si presentano in corso di terapia con Methotrexate e si possono distinguere in due tipi: una polmonite da superinfezione di germi opportunisti, più comunemente lo Pneumocystis carinii, responsivo al cotrimoxazolo, sovrapposta all'impegno interstiziale dell'AR; altrimenti, un'alveolite allergica acuta a rapida evoluzione con tosse secca, dispnea, escreato in cui prevalgono eosinofili e mononucleati, che è considerata una forma di alveolite allergica direttamente indotta dal farmaco e regredisce con la sua sospensione e la terapia steroidea.

#### 4) COMPLICANZE DELLA MALATTIA

a) ROTTURE TENDINEE: interessano i flessori ed estensori delle dita;

riconoscono come cause l'infiltrazione sinoviale e le sollecitazioni meccaniche.

b) ULCERE DA DECUBITO all'IFP dell'alluce, alle tibiotarsiche e ai gomiti. Sono temibili per il rischio di infezioni, fistolizzazione articolare, batteriemia e superinfezioni protesiche.

c) NEUROPATIE DA INTRAPPOLAMENTO: sono secondarie alla tumefazione articolare o delle guaine. Le più comuni sono a carico del N. mediano, del N. ulnare, del N. T (al poplite) del N.TP (tunnel tarsale).

d) INSTABILITÀ DEL RACHIDE CERVICALE: riguarda il 30 % dei pazienti con AR severa ed erosiva. Il dolore non è di solito precoce, caratterizzato da cefalea nucale irradiata all'occipite o alla regione temporo-orbitaria. La sublussazione atlanto-assiale viene definita come uno spazio fra la superficie anteriore del dente e l'arco posteriore dell'atlante superiore ai 3 mm all'Rx laterale, per lassità ligamentaria ed erosioni del dente. In caso di mielite da compressione compaiono le disestesie agli arti superiori, i "drop attacks", l'incontinenza e la para- o quadriparesi.

## RADIOLOGIA

Nelle fasi iniziali di malattia la radiologia standard delle mani e dei polsi può rilevare solo una tumefazione simmetrica delle parti molli in prossimità delle articolazioni coinvolte. In questa fase della malattia la tecnica a bassa tensione si è rivelata più idonea a cogliere tale aspetto. Inoltre risultano evidenti l'osteopenia juxta-articolare. Le erosioni compaiono inizialmente a livello dei capi ossei intracapsulari, nei tratti scoperti dalla cartilagine ialina: "bare areas". Sono immagini fini di scomparsa della linea radioopaca della corticale.

Col progredire della malattia possono comparire i segni classici del processo infiammatorio: riduzione uniforme della rima articolare, erosioni marginali "a colpo d'unghia" dei capi articolari, geodi subcondrali. Le sedi preferenziali di queste lesioni precoci sono le articolazioni delle mani e dei piedi (le metacarpo- ed inter-falangee, la radio-carpica, quelle carpali e le metatarso-falangee, ad iniziare dal V°). Nelle forme ad evoluzione avanzata compaiono grossolane perdite di sostanza ossea, sublussazioni, dislocazioni, deformazioni ed anchilosi ossea (vedi figure 1, 2, 3).

DIAGNOSI DI LABORATORIO (generale ed immunologico)

Dal punto di vista bioumorale non esistono test specifici. L'attività della malattia è valutabile in base all'incremento degli indici di flogosi come la VES, le  $\alpha_2$ -globuline e delle proteine della fase acuta quali il fibrinogeno, la proteina C reattiva (PCR), l' $\alpha_1$ -antitripsina, proteina A-sierica dell'amiloide (SAA), l'aptoglobina e la frazione C3 del complemento. Possono risultare ridotti invece i livelli dell'albumina e della transferrina. E' presente un'anemia normocromica-normocitica iposideremica non correggibile col ferro ma con la remissione clinica possono comparire anche . Una leucocitosi neutrofila modesta, una linfocitosi e una piastrinosi. Anche gli indici di attivazione T-linfocitaria risultano ben correlati all'attività della malattia (vedi tab).

Altri indici bioumorali possono rispecchiare anche la severità della malattia, come l'ipergammaglobulinemia ed il titolo degli autoanticorpi antinucleo (vedi tab) e del FR. In caso di vasculite sistemica si assiste alla riduzione del C4 e del CH50, mentre risultano elevati il titolo del FR IgM, gli immunocomplessi circolanti, le crioglobuline, il criofibrinogeno e gli FDP plasmatici.

Inoltre, l'incremento delle IgA è un indice prognostico sfavorevole della progressione dell'erosività. Altri indici bioumorali possono riflettere più direttamente il processo di distruzione articolare secondario a quello infiammatorio. I cross-links piridolinici più frequenti nella cartilagine, risultano significativamente elevati nelle urine dei pazienti con AR e sono correlati alla perdita ossea delle estremità. La oligomeric cartilage protein è una proteina specifica della cartilagine il cui incremento nel siero e nel liquido sinoviale è correlato alla progressione dell'erosività. (tab).

**Tabella 4.**

INDICI BIOUMORALI DELL'AR

MARKERS DI: ATTIVITA' DELLA MALATTIA:	SEVERITA'	DISTRUZIONE ARTICOLARE
sIL-2R	CRIO/ICC	ossea: 3HPCCL urinario (cross-links 3idrossipiridinio del collagene)
sCD4	GS-ANA (H1)	
PCR	FR-IgM	cartilaginea: COMP sierico



(cartilage oligomeric-protein)

VES

IgA  
C4

In caso di versamento articolare va eseguito l'esame del liquido sinoviale che può risultare diagnostico. Nell'artrite reumatoide è infiammatorio, translucido-opaco, con ridotta viscosità, sterile, con globuli bianchi da 2.000 a 100.000 di cui più del 50% sono neutrofili con aspetto di ragociti, con coagulo di mucina friabile, con assenza di microcristalli e con glucosio superiore a 25mg/100ml .

**Tabella 5. CARATTERISTICHE DEL LIQUIDO SINOVIALE NELLE MALATTIE REUMATICHE E DEL COLLAGENO**

	Limpidezza	Colore	Viscosità	Coagulo Mucinico	GB (x mm <sup>3</sup> )	PMN %	Glucosio (mg%)
Normale	Trasparente	Chiaro	Alta	Solido	<200	<10	80-100
Non infiammatorio Artrosi, Sinovite traumatica**, Necrosi asettica	Trasparente	Giallo	Alta	Solido	200-2.000	<25	80-100

Infiammatorio Artrite reumatoide, Les, Gotta e pseudogotta, S. Reiter, Febbre reumatica, Condrocalsinosi	Traslucido-opaco	Giallo-opalescente	Bassa	Friabile	2-100.000	50-75	>25 minore del sangue
Settico Infezione gonococcica, Tuberculare, altre infezioni batteriche	Torbido Purulento	Giallo-verdastro	Bassa	Friabile	>100.000*	>75	<25

Il FR è presente tra l'80-85% dei pazienti con AR, ma la sua assenza non è incompatibile con la diagnosi. Le caratteristiche del FR nell'AR sono le seguenti: (1) il titolo è generalmente medio-alto e rispecchia l'evoluzione progressiva della malattia e non l'attività flogistica; (2) il FR IgM (classico) è positivo soprattutto nei pazienti con forme gravi di AR e nei nord-Europei; nei casi di AR in cui il fattore classico sia negativo (AR-siero negativa) è comunque sempre presente una immuoglobulina IgG, IgA, IgD o IgE anti-Fc $\gamma$  svelabile con metodi non tradizionali (ELISA, RIA, ecc); (3) i pazienti con FR classico ad alto titolo sono quelli più a rischio di complicanze sistemiche (vasculite), con impegno polmonare, renale, cardiaco. Tali pazienti presentano petecchie ed ulcerazioni agli arti inferiori e nodulazioni cutanee para-articolari; spesso sono presenti le crioglobuline, formate da FR-IgM, criofibrinogeno, IgG e frazioni complementari, inoltre livelli elevati di FDP e la riduzione del complemento (C4 e CH50). La presenza del FR non è specifica di AR: la tabella 6 riassume le altre condizioni in cui può essere

trovato.

Tabella 6. Altre condizioni in cui può essere presente il FR

---

#### MALATTIE INFETTIVE

- Endocardite batterica
- Epatite virale
- Lebbra
- Infezioni virali
- Tripanosomiasi
- TBC
- Sifilide
- Malattia di Lyme

#### MALATTIE AUTOIMMUNI

- S. di Sjogren
- LES
- Connettivite mista
- Sclerodermia
- Polimiosite/Dermatomiosite
- Tiroidite cronica linfocitaria
- Cirrosi biliare

#### NEOPLASIE

- Mieloma multiplo
- Linfomi
- Leucemie

#### MALATTIE METABOLICHE

- Gotta

#### ALTRE MALATTIE

- Fibrosi polmonare interstiziale
- Silicosi
- Crioglobulinemia
- Cirrosi epatica

- Epatite cronica attiva
- Sarcoidosi

INDIVIDUI SANI (soprattutto anziani)

---

Oltre ai FR, nel siero dei pazienti con AR sono spesso rilevabili altri autoanticorpi, di cui la Tabella 7 fornisce un elenco dettagliato.

**Tabella 7.** Principali markers autoanticorpali presenti nell'AR

---

- 1) fattore reumatoide (**FR**): positivo nell'80-85% dei casi
- 2) **anti-RANA**: presenti nel 60-90% dei casi
- 3) anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP, il cui core è formato da 6 polipeptidi: A1, A2, B1, B2, C1, C2): **anti-hnRNP A1**, presenti nel 50% dei casi, cross-reagenti con gli anti-cheratina  
**anti-hnRNP A2 (RA33)**: specifici, presenti nel 75% dei casi e considerati prognostici dell'AR in fase precoce
- 4) **anti-calpastatina 68kD** (della famiglia delle proteasi cisteiniche), presente nel 75% dei pazienti
- 5) **anti-sistema della filaggrina** (cytokeratine filament aggregating protein):  
anti-cheratina (**AKA**): presenti nell'80% della AR FR-negative, detti in precedenza anti-perinucleari (**APF**)
- 6) **anti-collagene nativo di tipo II**: presenti nel 10% dei pazienti, di solito soggetti HLA-DR3 o -DR7, e quindi markers di un sottogruppo particolare di AR
- 7) ANA-granulocito-specifici (**GSANA**) con positività superiore al 68% dei pazienti,
- 8) **anti-istone H1** con prevalenza del 77% nella vasculite reumatoide e del 40% nell'AR in genere
- 9) anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (**ANCA**): anti-mieloperossidasi, proteinasi 3 e lattoferrina. Nell'AR non sembrano associati alla presenza di vasculite
- 10) anti-cellule endoteliali (**AECA**), limitati ai casi con vasculite (1% dell'AR)

11) **anti-Ro (SSA)**: antiproteina citoplasmatica. Nell'AR sono associati all'impegno extraarticolare e alla tossicità alla D-penicillamina.

---

## TERAPIA

Viene suddivisa in sintomatica, con farmaci come gli anti-infiammatori non steroidei (FANS) e gli steroidi, di solito il prednisone a basso dosaggio (4-8 mg/die) e terapia con farmaci "di fondo" o di "seconda linea", in grado di modificare la storia naturale della malattia.

### 1. FANS

Sono impiegati come prima scelta nell'AR, attenuano la sintomatologia dolorosa ed in parte riducono l'infiammazione e la rigidità mattutina. Il tipo di preparato e la dose devono essere scelte in base all'entità della sintomatologia, le dosi devono essere frazionate durante la giornata ed è utile usare un preparato a lunga durata d'azione alla sera per prevenire il dolore e la rigidità mattutina che creano disagi al paziente. Sono caratterizzati da tossicità elevata, gastrointestinale, ematologica e renale.

### 2. Corticosteroidi

Si preferisce usare quelli a breve durata d'azione (prednisone, 6-metilprednisolone, deflazacort) e somministrarli in dose unica al mattino. Le dosi non dovrebbero superare i 5-10 mg di prednisone (o equivalenti). Dosi superiori sono consigliate solo in caso di manifestazioni sistemiche. Sono in grado di diminuire od arrestare il processo infiammatorio in modo transitorio e di controllare quello erosivo. A lungo termine la tossicità è elevata con frequente induzione di osteopenia, diabete mellito, ipertensione e complicanze oculari (glaucoma; cataratta).

### 3. Altri farmaci

Nelle forme lievi ed a scarsa attività possono essere usati gli antimalarici di sintesi (Clorochina 3.5-4 mg/Kg/dì o Idrossiclorochina 6-6.5 mg/Kg/dì). Anche la Sulfasalazina (Salazopirina 2 g/dì) è indicata nelle fasi precoci. In quelle conclamate vanno impiegati i sali d'oro per via orale (Auranofin 6 mg/dì) o per via sistemica (Aureotiomalato di sodio 50 mg/settimana) o la D-Penicillamina (Pemine cp 150 mg, 600 mg/die). Tali farmaci sono risultati attivi sul processo infiammatorio, ma non in grado di arrestare quello erosivo.

La mancata risposta a lungo termine alla maggior parte dei farmaci di fondo convenzionali deriva sia dall' elevata tossicità, che dalla frequente perdita di efficacia. Per questo attualmente il farmaco di fondo più impiegato è il methotrexate (cp 2.5 mg; f i.m.5 mg), a dosi comprese fra 7,5 e 25 mg/settimana. Si tratta di un analogo delle purine, risultato attivo anche sulla progressione delle erosioni, dotato di scarsa tossicità, maggiore a lungo termine. Altri immunosoppressori analoghi delle purine come l'azatioprina (2-3 mg/Kg/dì) od alchilanti come la ciclofosfamide (Endoxan) ed il clorambucile, sono stati praticamente abbandonati per la tossicità elevata, fra cui l'induzione di tumori, ai dosaggi terapeutici.

La ciclosporina, un polipeptide ciclico di origine fungina, è un farmaco di recente introduzione. E' attivo anche nella prevenzione delle erosioni, ma con un basso range terapeutico per la possibile comparsa di insufficienza renale e/o ipertensione anche ai dosaggi terapeutici (3-5 mg/Kg/dì). Sempre maggiore indicazione sta trovando l'impiego della ciclosporina in associazione con il methotrexate per le forme più gravi di AR. Tale associazione risulta sinergica perché, agli stessi dosaggi dei farmaci usati singolarmente, rimane invariata la rispettiva tossicità, ma superiore è l'efficacia terapeutica.

#### 4. Terapia locale

Nelle forme monoarticolari od oligoarticolari o nelle forme che non rispondono alla terapia sistemica può essere associata la iniezione intraarticolare o periarticolare di corticosteroidi ritardo (triamcinolone) o si può ricorrere alla sinoviectomia, soprattutto artroscopica, con risultati talora eccellenti. Altri trattamenti locali prevedono l'impiego intraarticolare di acido osmico, rifampicina o isotopi radioattivi come l'<sup>90</sup>Y, tutti dotati di discreta tossicità locale o sistemica e scarsa durata di azione.

#### 5. Terapia fisica

Di tipo antalgico: elettroterapia trans-cutanea (TENS), correnti diadinamiche, o riabilitativo: elettrostimolazioni e rieducazione funzionale con ginnastica isotonica ed isometrica.

#### 6. Terapia occupazionale

Da applicare sia nelle attività della vita quotidiana che in quelle lavorative. Ha come obiettivo il massimo rendimento funzionale in condizioni di massima economia articolare, per migliorare l'autonomia del soggetto e quindi la sua qualità di vita.

## 7. Terapia chirurgica

A) Preventiva: per il ripristino della fisiologia articolare, riducendo l'impotenza funzionale e prevenendo la comparsa di lesioni irreversibili; l'intervento più comune è quello di asportazione della sinovia (sinoviectomia), ora eseguibile anche in artroscopia.

B) Sostitutiva: nel caso di distruzione dei capi articolari, con interventi di artroplastica.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Betterle C. Gli autoanticorpi. Manuale atlante a colori di diagnostica. Piccin Editore 1997.
2. Doria A., Gambari P. F. Artrite reumatoide. In: Todesco S., Gambari P. F. Malattie Reumatiche 2° Edizione. Mc Graw-Hill Ed., Milano 1998, Cap. 6: 135-164.
3. Fiocco U., Cozzi L., Rosada M., Todesco S. Immunopatogenesi ed immunoterapia dell'artrite reumatoide. Reumatismo 44, Supplemento 2: 7-17; 1992.
4. Fiocco U., Ruffatti A.: Basi immunologiche delle malattie reumatiche. In: Todesco S., Gambari P. F. Malattie Reumatiche 2° Edizione. Mc Graw-Hill Ed., Milano 1998, Cap. 2: 14-26.
5. Fiocco U. : Sistema HLA. In: Todesco S., Gambari P. F. Malattie Reumatiche 2° Edizione. Mc Graw-Hill Ed., Milano 1998, Cap. 2: 26-36.
6. Harris EDJR Rheumatoid Arthritis WB Saunders company Philadelphia 1997  
USA Reveille J. D. The genetic contribution
7. Davies M E, Dingle JT.  
Immunopharmacology of joints and Connective Tissue. Academic Press London 1994.