

■ RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-CCP NELL'ARTRIDE REUMATOIDE

Giuseppe Luzi

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a carattere sistemico che si manifesta con poliartrite anchilosante ad andamento progressivo. Sebbene siano stati effettuati molti studi la causa non è completamente conosciuta mentre gli aspetti patogenetici sono tipici di una patologia autoimmune. È calcolata la sua diffusione attorno all'1-3% della popolazione generale. L'incidenza aumenta con l'età. Le femmine sono più colpite dei maschi, come avviene in tutte le patologie a carattere immunitario.

Le ricerche sull'AR configurano un modello nel quale uno stimolo iniziale, in associazione con quadro fenotipico predisposto geneticamente, sono in grado di scatenare la malattia. Sono stati considerati, tra gli altri eventi iniziali o causali, il ruolo del Citomegalovirus e quello del virus di Epstein Barr (responsabile quest'ultimo della mononucleosi infettiva). Molti ricercatori hanno sottolineato l'importanza degli autoanticorpi rivolti verso la frazione Fc di IgG (i ben noti fattori reumatoidi).

Nel decorso della malattia hanno assunto un ruolo importante alcune citochine proinfiammatorie. Si ricordano in particolare IL-1, il TNF α e la interleuchina IL-6. Comunque, una volta innescatosi il meccanismo di attivazione, ha inizio una serie di fenomeni che portano all'instaurarsi del danno anatomico.

Il danno caratteristico riguarda il coinvolgimento delle articolazioni. Il distretto anatomico aggredito è la membrana sinoviale che tende a ingrossarsi e gradualmente a invadere la struttura cartilaginea e quella ossea prossimali. Si forma il così detto panno, che è costituito da tessuto di granulazione a carattere distruttivo. Esso si genera a causa del ruolo delle citochine che stimolano vari processi di proliferazione a carico dei linfociti T e B, con fenomeni di angiogenesi e proliferazione della stessa componente

sinoviocitica.

Il danno anatomico conseguente può provocare deformazione e dolore che possono arrivare fino alla perdita della funzionalità articolare.

La AR non è solo una malattia delle ossa e delle articolazioni ma è una malattia a carattere sistemico, che coinvolge vari organi e apparati. In merito al coinvolgimento delle articolazioni si differenzia dall'osteoartrosi perché interessa inizialmente la membrana sinoviale e non la cartilagine, colpisce con meno frequenza e in età più giovane rispetto all'osteoartrosi. Una variante precoce dell'AR è costituita dall'artrite reumatoide dell'infanzia. La diagnosi viene principalmente fatta sulla base dei sintomi e con la radiografia. L'analisi del liquido sinoviale può contribuire alla diagnosi differenziale.

Ai nostri giorni una diagnosi precoce di AR cambia radicalmente la prognosi del malato, grazie all'impiego di farmaci che controllano le citochine proinfiammatorie. I farmaci che svolgono un ruolo importante quali immunosoppressori consentono una buona ripresa dell'attività quotidiana nel soggetto trattato.

Lo stato della malattia può essere identificato analizzando il tipo di lesioni sul paziente, come di seguito sintetizzato.

- **Stadio 1:** clinicamente si notano tumefazioni simmetriche, non c'è arrossamento, ci sono sintomi sistemici e noduli reumatoidi. In circolo si rileva aumento degli indici di flogosi e del fattore reumatoide e di anticorpi anti peptide citrullinato citrico (CCP).
- **Stadio 2:** formazione del panno sinoviale con presenza di erosione dell'osso, riassorbimento della cartilagine e rottura dei tendini. Le alterazioni ossee si vedono in radiografia e ancora meglio in ecografia per le alterazioni dei tessuti molli.
- **Stadio 3:** presenza di varie deformazioni ossee, lussazioni e fibrosi evidenti. L'anda-

mento clinico è caratterizzato da fasi di esacerbazione e momenti di remissione.

Il decorso “naturale” è caratterizzato da momenti di esacerbazione e remissione. Vengono considerati fattori sfavorevoli nella storia della malattia gli alti titoli di FR, la presenza di noduli o danni vasculitici nonché la scarsa risposta alla terapia. I test di laboratorio più utili per la diagnosi di artrite reumatoide sono: anticorpi anti citrullina (CCP), fattore reumatoide, VES, PCR. La ricerca degli anticorpi anticitrullina ha una elevatissima specificità e sensibilità diagnostica.

Fino a non molto tempo fa, il trattamento dell'AR era mirato alla riduzione dei sintomi della malattia (dolore, edemi, limitazione funzionale). Oggi grazie a nuovi farmaci e a una più realistica interazione tra medico e paziente si costruisce un'alleanza al fine di attuare una efficace prevenzione dell'insorgenza o della progressione della disabilità e del danno proprio delle articolazioni. In termini medici si parla di “stato di remissione” o di “bassa attività di malattia”. In tutto il mondo si parla oggi di T2T (treat to target). È un approccio che ha come bersaglio (target) quello di ottenere una delle due condizioni possibili: remissione o bassa attività di malattia. Questa modalità assai pragmatica deve basarsi su una stretta collaborazione tra medico e malato, al fine di elaborare un vero e proprio piano terapeutico condiviso.

Un punto necessario al miglioramento della prognosi è la diagnosi precoce. Affinchè si possa prevenire il danno articolare la terapia dovrebbe essere iniziata entro i primi sei mesi dall'esordio dei sintomi (tumefazione dolorosa, prolungata rigidità al risveglio mattutino o “morning stiffness”). Questo è il momento del ruolo del medico, che sia come medico di famiglia sia come specialista deve valorizzare i sintomi d'esordio e quindi inviare il malato per gli accertamenti definitivi nei centri diagnostici “dedicati”.

Negli studi sull'artrite reumatoide, come sopra accennato, già da anni, ha assunto un ruolo critico il dosaggio degli anticorpi anti-CCP. Vediamo di cosa si tratta perché sono essenziali sia nella diagnosi iniziale sia nel monitoraggio nel corso tempo. Accanto agli esami tradizionali, che prevedono quali indici infiammatori specifici il fattore reumatoide, la VES o la PCR, l'anticorpo anti-citrullina (o meglio, anti peptide citrullinato citrico) offre un elevato grado di sensibilità e specificità ai fini della diagnosi definitiva di AR.

L'anticorpo anti-CCP si lega a un aminoacido modificato, la citrullina, che deriva dalla deaminazione dell'aminoacido naturale arginina. Gli anticorpi anti-citrullina sono un potente mezzo a disposizione del clinico che deve poter discriminare tra un soggetto con AR, altre forme artritiche, altre malattie reumatiche o diverse condizioni infiammatorie.

Dal momento che gli anti-citrullina sembrano rilevabili molto prima del fattore reumatoide, si comportano come marcatori precoci di malattia: infatti sono dimostrabili in pazienti che lamentano sintomi da pochi mesi.

Gli anticorpi anti-proteine/peptidi citrullinati sono una famiglia di anticorpi diretti contro sequenze peptidiche in cui l'arginina è sostituita dalla sua forma deaminata, l'aminoacido non naturale citrullina. Sono presenti in più del 70% dei sieri di pazienti affetti da artrite reumatoide; presentano un'alta specificità per la malattia (90-95%) e sono solo eccezionalmente presenti nel sangue di malati affetti da altre patologie o individui sani.

Di fronte a un ragionevole sospetto di AR il dosaggio degli anti CCP fornisce un'utile indicazione diagnostica, che in ambito reumatologico può facilitare un corretto approccio terapeutico e garantire al paziente una prognosi migliore grazie agli efficaci farmaci che ai nostri giorni si hanno a disposizione. ■

Il prof. Giuseppe Luzi, prof. associato di Medicina Interna, svolge attività di consulenza in qualità di Medico Internista e specialista in Immunologia Clinica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641