

# I

## IMMUNOLOGIA

### La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide

Giuseppe Luzi

L'artrite reumatoide è una malattia cronica multisistemica, caratterizzata da sinovite persistente, in generale a carico delle articolazioni periferiche, colpite in modo simmetrico. I sintomi possono essere articolari ed extra-articolari (tumefazione delle articolazioni, dolore, tipica rigidità mattutina al risveglio, astenia, malessere generalizzato, talora febbricola, perdita di peso, deformità delle articolazioni). Il coinvolgimento extra-articolare si articola con varia modalità (presenza di noduli cutanei, cheratoconguntivite, sindrome "secca" soprattutto a carico della bocca, fibrosi polmonare, pericardite, anemia con leucocitosi e talora piastrinosi, fenomeni vasculitici).

L'origine del danno articolare e le diverse implicazioni cliniche hanno una patogenesi immunitaria. Opportune analisi di laboratorio possono consentire una diagnosi precoce, unitamente ad un avveduto indirizzo clinico che consenta di utilizzare in tempi brevi i trattamenti farmacologici oggi disponibili. Elemento essenziale per una diagnosi precoce è il sospetto diagnostico alla comparsa di alcuni sintomi che possono indirizzare il malato ad valutazione specialistica (videat reumatologico e/o immunologico clinico).

La terapia precoce (all'esordio) può rallentare/arrestare la malattia (remissione). Un approccio terapeutico

efficace è possibile se la diagnosi è precoce (utilizzo della finestra di opportunità / identificazione di segni critici "red flags"). I red flags di riferimento sono: *tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane dolore a livello dei polsi e delle piccole articolazioni di mani e piedi metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, metatarso-falangee, rigidità al risveglio degli arti, anche di gomiti e ginocchia, superiore a 30 minuti.*

La diagnosi precoce è possibile se il medico di famiglia o comunque non specialista in ambito reumatologico indirizza il malato allo specialista di competenza. Lo scopo fondamentale è la remissione della malattia e la continuità assistenziale per mantenere la stabilità del risultato terapeutico raggiunto (stretta sorveglianza o tight control).

**Presso la Bios SpA operano medici specialisti in ambito reumatologico ed immunologico clinico ed i laboratori sono in grado di eseguire tutte le analisi necessarie per un corretto inquadramento diagnostico in fase precoce e durante il monitoraggio nel tempo. In particolare sono disponibili le apparecchiature di imaging per i tessuti molli e la relativa caratterizzazione morfologica.**



L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria a carattere cronico che colpisce le articolazioni con andamento progressivo. Può evolvere verso l'anchilosi e causare gravi deformità invalidanti. In questa forma morbosa è anche frequente l'interessamento di altri organi e apparati. L'esordio clinico può essere molto variabile, con andamento iniziale acuto e velocemente progressivo, ma anche a lenta evoluzione. In generale numerose varianti cliniche possono esprimersi durante la storia naturale della malattia.

Il concetto di malattia reumatica o *reumatismo* risale alla storica visione ippocratica secondo la quale i reumatismi sono indotti da "cattivi umori". L'accumularsi dei "cattivi umori" genera il danno nelle articolazioni e coinvolge le strutture anatomiche correlate. Queste sono i tendini, le guaine tendinee, ossa, muscoli, legamenti, le inserzioni tendinee o legamentose. Il sintomo dominante è il dolore, variamente localizzato e a diversa intensità. Il termine "reumatismo" deriva dal greco antico e ha il significato di "scorrimento" o di "flusso" e descrive proprio la ten-

denza/evoluzione dei sintomi a interessare le diverse parti del corpo. È un dolore che si sposta, che "scorre" nel corpo. Ma reumatismo è anche un termine che ha una qualche ambiguità di lettura, soprattutto nel linguaggio comune, colloquiale, e anche nella stessa evoluzione storica della diagnostica clinica.

Viene associato a non meno di 200 diverse forme morbose tra loro ben differenziate per causa, andamento clinico, lesioni anatomiche indotte. Le varie patologie si caratterizzano, pur con diversità non secondarie nel corso della storia naturale di ogni fenomeno morboso, per il coinvolgimento prevalente del tessuto connettivo.

Essendo però il termine "reumatismo" diffuso nel linguaggio comune, in ambito medico il suo impiego non ha più un significato dirimente di patologie ben definite o specifiche.

È necessario quindi ricorrere a un approccio talora complesso per una precisa diagnosi e una corretta definizione nosologica, sia per un'adeguata finalità descrittiva sia per le ovvie implicazioni terapeutiche.

L'inquadramento nosologico dell'**artrite reumatoide** è un esempio delle difficoltà che portarono alla sua definizione. All'inizio del XIX secolo fu un studente di medicina francese, Augustin-Jacob Landre-Beauvais, che per primo descrisse in modo originale questa "nuova" malattia come un'entità separata, ma il contributo sostanziale lo si deve ad Alfred Baring Garrod (1819-1907) che coniò il termine "artrite reumatoide", sostanzialmente invariato da allora (1859). L'artrite reumatoide ha un'incidenza, in Italia, di circa 4 nuovi casi 10.000 persone/anno e si considerano oltre 400.000 malati.

Può colpire ogni età della vita, il sesso femminile è maggiormente interessato e l'età di insorgenza è fra i 25 -50 anni. Il tasso di incidenza, nel corso degli ultimi anni, sembra manifestarsi con un'età media all'esordio più alta, tra i 50 e 60 anni. L'artrite reumatoide colpisce tra lo 0,5 e l'1% degli adulti nel mondo sviluppato. Tra 5 e 50 individui su 100.000 sviluppano la malattia ogni anno <sup>[1]</sup>. Dati del 2010 indicano circa 49.000 decessi nel mondo <sup>[2]</sup>.

## Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'AR non è ancora del tutto conosciuta. Si considera valida l'ipotesi che inquadra la malattia come risultato di più fattori convergenti: la patologia si sviluppa quando un individuo geneticamente predisposto viene a contatto con un antigene (al momento non ancora conosciuto). Da questa interazione avrebbe inizio la serie di eventi che portano allo sviluppo del processo infiammatorio, inizialmente in fase acuta e poi verso la cronicizzazione. Affinchè la malattia si manifesti è necessario che predisposizione genetica, stimoli antigenici (probabilmente di varia natura) e sistema immunitario interagiscano in sinergia innescando la flogosi.

Gli elementi da includere sono in parte noti e acquisiti: prevalenza del sesso femminile, ruolo dell'antigene HLA-DR4 (B linfociti), ruolo di virus "lenti" e virus della mononucleosi infettiva, alterata produzione di anticorpi IgG, micoplasmi, traumi, fattori endocrini associati (gravidanza, uso di contraccettivi per os, ipotiroidismo, attività delle ghiandole surrenali). Gli studi di genetica, in particolare, hanno messo in luce una forte correlazione tra l'artrite reumatoide e

alcuni antigeni del sistema HLA. Tra i fattori ambientali e riguardanti lo stile di vita che hanno importanza nell'attivazione dei processi infiammatori, anche come elementi scatenanti, vanno considerati in modo particolare il fumo, condizioni persistenti di stress e obesità.

La patogenesi dell'AR è multifattoriale e sono stati numerosi i progressi sulle conoscenze sui meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'evoluzione clinica e del relativo danno anatomico <sup>[3,4]</sup>. Per molto tempo la patogenesi in corso di AR si è basata sul ruolo attribuito ad un autoanticorpo, il fattore reumatoide [FR], riscontrabile in circa l'80-90% dei malati <sup>[5]</sup>. In buona sostanza il FR, in grado di formare immunocomplessi, attiva il sistema complementare e provoca il danno sul tessuto bersaglio.

Dopo un lungo periodo di ricerche, nel quale i progressi dell'Immunologia di base e clinica hanno assunto un ruolo fondamentale, ne è derivata una comprensione dei processi patogenetici molto più complessa, pur confermandosi l'ipotesi di fondo in base alla quale uno o più antigeni sconosciuti innescerebbero il processo infiammatorio in individui geneticamente predisposti.

La sede fondamentale della infiammazione nella AR è la membrana sinoviale, sottile strato di tessuto che riveste l'interno delle articolazioni. La membrana sinoviale è una lamina posta sul versante interno della cavità del ginocchio. Ha aspetto villiforme, e si estende su tutta la superficie interna della cavità articolare che non è rivestita dalla cartilagine articolare. Si considerano tre strati, dal più interno al più esterno: quello intimale (costituito da due tipi cellulari definiti sinoviociti), lo strato subintimale, nel quale si identificano fibre connettivali (connettivo lasso), ricco di vasi sanguigni (produzione di liquido sinoviale), e uno strato subsinoviale ancora più ricco di vasi sanguigni.

Le cellule del sistema immunitario circolanti nel sangue si spostano nella membrana sinoviale e rilasciano varie sostanze chimiche che causano il dolore, il gonfiore e danno luogo al danno della cartilagine articolare. Quindi la membrana sinoviale è la sede principale dove si manifesta l'infiammazione. Nel processo infiammatorio si riconoscono più strati conseguenti ai processi di ipertrofia e iperplasia. Lo stra-

to che si “fonde” con la capsula articolare in corso di AR viene infiltrato da un insieme di cellule della risposta immunitaria (linfociti B e T, plasmacellule, macrofagi, cellule natural killer, mastociti e cellule dendritiche).

La sinovia diventa un tessuto altamente infiammato, che ha carattere di aggressività e tende ad invadere l'ambiente circostante: in pratica si genera il così detto panno sinoviale, con marcati caratteri di neoangiogenesi, erosione cartilaginea e coinvolgimento della struttura ossea subcondrale nella sede dell'articolazione coinvolta <sup>[6]</sup>. La sinovite si verifica quando leucociti infiltrano la membrana sinoviale. Cellule endoteliali esprimono varie molecole di adesione e attivano l'ingresso di varie cellule. Con la stimolazione dei linfociti T si osserva la secrezione di due importanti citochine IL-2 e INF $\gamma$ . Le cellule T stimolate a loro volta inducono l'attivazione dei macrofagi, cellule B, fibroblasti e osteoclasti. In questo network delle cellule infiltranti si identificano, oltre all'INF $\gamma$ , varie citochine pro-infiammatorie: tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ), interleuchina IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17 che, oltre ad amplificare la risposta infiammatoria, ne consentono la persistenza <sup>[7]</sup>.

Il TNF $\alpha$  ha un ruolo fondamentale nel network citochinico e nell'insieme delle interazioni che stabilizzano lo stato infiammatorio. L'evoluzione del processo infiammatorio trasforma la cartilagine in una struttura fibrosa che causa l'anchilosi dell'articolazione. Altre citochine proinfiammatorie partecipano al danno articolare. L'osso può essere attaccato dagli stessi panni della sinovia infiammata che, con una barriera cartilaginea ormai danneggiata, riversano all'interno dell'osso i mediatori dell'infiammazione con il manifestarsi di necrosi ischemica.

Il dolore, in questa fase, è in grado di limitare sensibilmente la mobilità dell'articolazione e si associano i primi fenomeni di osteoporosi. Il danno articolare compromette il movimento, e nel tempo il dolore scema, ma ormai l'articolazione nel suo insieme diventa fissa, immobile e acquisisce una deformazione clinicamente tipica. Il risultato finale è una poliartrite cronica. Il danno osseo vede coinvolto in modo particolare il ruolo degli osteoclasti. Nelle lesioni scheletriche il danno deriva da uno squilibrio fra i processi di riassorbimento e quello di neoformazione ossea. Pre-

valendo la risposta ad indirizzo “osteoclastico” (con riassorbimento osseo), gli osteoblasti (cellule deputate alla ricostruzione ossea) vengono ipostimolati e si formano le caratteristiche erosioni che sono un tipico aspetto dell'AR. È la stessa flogosi della membrana sinoviale che, stimolando l'attività osteoclastica, inibisce i processi di neoformazione ossea.

*Ruolo delle citochine nell'artrite reumatoide.* In condizioni di salute nel nostro organismo esiste un buon equilibrio fra le citochine che favoriscono l'infiammazione (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, INF $\gamma$  etc) e quelle che vengono considerate anti-infiammatorie (IL-4, IL-10; TGF $\beta$ , etc.). Macrofagi e linfociti T attivati spostano l'equilibrio a favore di una risposta pro-infiammatoria. In AR un particolare rilievo ha assunto proprio il TNF $\alpha$ , una citochina che è prodotta da numerosi tipi di cellule immunitarie.

Un'altra citochina importante in AR è IL-6. Questa molecola altera la risposta sia nel sistema immunitario innato sia acquisito e ha implicazioni nelle forme sistemiche della patologia. È noto che livelli sierici di IL-6 correlano con l'andamento di attività di malattia <sup>[8]</sup>. L'interleuchina 17 (IL-17) è un'altra citochina, implicata nella regolazione della risposta immunitaria. Favorisce i processi infiammatori, agendo di concerto con TNF $\alpha$  e IL-1. Assume un significato patogenetico soprattutto nella psoriasi.

*Il fattore reumatoide (FR).* Il FR è un autoanticorpo diretto in genere verso la frazione Fc di una molecola di IgG. FR e IgG danno luogo alla formazione di immunocomplessi. Il FR è presente in varie situazioni patologiche e in corso di malattie infettive. Inoltre è stato riscontrato in circa il 15% dei soggetti adulti anziani. La positività del FR non implica diagnosi certa di AR così come, al contrario, un rilievo negativo non consente di escluderla. Il suo significato è comunque rilevante in sede di diagnosi e di prognosi, anche in relazione alla concentrazione sierica.

*Anticorpi anti peptide citrullinato ciclico [CCP].* La citrullinazione è un processo post-traduzionale nel quale i residui di arginina di una proteina vengono sostituiti da un amminoacido atipico, la citrullina. Nell'AR si formano anticorpi rivolti contro le proteine che hanno subito il processo di citrullinazione. La citrullinazione è un processo fisiologico importante per la degradazione delle proteine intracellulari du-



rante l'apoptosi. Gli anticorpi anti-proteine/peptidi citrullinati (ACPA) possiedono specificità superiore a quella del FR, e una sensibilità sovrapponibile. Diversi studi hanno dimostrato che gli ACPA sono riscontrabili nei sieri anche anni prima della manifestazione clinica di AR. La loro presenza è associata con un decorso più grave della malattia. Proteine citrullinate si trovano nella sinovia di AR, mentre non sono presenti nell'individuo sano.

## La clinica

L'esordio della malattia è variabile, ma di solito con andamento insidioso e graduale. Gli elementi caratteristici sono il dolore, la comparsa di tumefazione e la comparsa di rigidità. L'artrite ha un coinvolgimento poliarticolare simmetrico, con andamento aggiuntivo e centripeto. Nella maggior parte dei casi sono interessate le articolazioni delle mani, interfalangee prossimali (IFP) e metacarpofalangee (MCF) e i polsi.

Segue, come frequenza, l'interessamento delle metatarsofalangee (MTF) e IFP dei piedi, ginocchia, caviglie. In un certo numero di pazienti, oltre al quadro poliartritico, si osservano sin dall'inizio sintomi a carattere sistemico: anemia, mialgie, febbre, astenia, perdita di peso. Nell'AR la storia naturale tende a coinvolgere nuove articolazioni senza miglioramento clinico o risoluzione di quelle originalmente interessate. Fenomeni erosivi definiscono in modo caratteristico l'AR: si sviluppano rapidamente nelle fasi precoci e progrediscono nel tempo. L'attuale classificazione dell'artrite reumatoide si basa sui criteri ACR/EuLAR [9].

Sebbene il quadro clinico dell'AR sia caratterizzato da varie manifestazioni articolari, esiste un'alta prevalenza nel coinvolgimento extra articolare: fenomeni vasculitici interessano i vasi di piccolo calibro, può associarsi un danno renale (con proteinuria), a livello polmonare si può osservare una fibrosi e nel corso del tempo instaurarsi un'amiloidosi (di solito maggior responsabile del danno renale).

Un aspetto caratteristico nel quadro dell'AR sono i noduli reumatoidi. I noduli reumatoidi (presenti in circa il 20% dei malati) sembrano correlati a fenomeni vasculitici e si localizzano di solito in corri-

spondenza delle prominenze ossee o juxta-articolari. Talora asintomatici, possono favorire una lesione con frattura se dislocati lungo il decorso dei tendini. Assai di rado si localizzano in altre sedi (polmone, sclere, cuore, corde vocali).

Un importante progresso sull'inquadramento dell'AR è consistito in un nuovo approccio alla storia naturale del processo morboso, nell'assunto che non è importante solo arrivare ad una diagnosi corretta nel più breve tempo possibile, ma è prioritario arrivare a una formulazione tempestiva per un'adeguata prognosi, sostanzialmente individuando i fattori prognostici negativi, quelli associati a una maggiore probabilità di persistenza dell'artrite, di progressione radiografica e di sviluppo di disabilità.

Si fa dunque riferimento a *early arthritis*, che identifica le forme di artrite in fase iniziale (entro 6 mesi dalla comparsa dei primi sintomi). In questo periodo la risposta ai farmaci è migliore e più efficace. Può rallentare la velocità di progressione con persistenza del risultato nel tempo. Si tratta di intervenire quando il processo infiammatorio non ha provocato una lesione irreversibile nelle articolazioni. Per facilitare l'individuazione dei pazienti con "early arthritis" sono state codificate alcune semplici regole che vengono definite red flags [bandiere rosse].

**In buona sostanza si devono considerare la presenza di infiammazione (sinovite), dolore e tumefazione in una o più articolazioni, rigidità mattutina al risveglio maggiore di 30 minuti, dolore evocato dalla palpazione delle articolazioni metacarpo-falangee (mani) e metatarso-falangee (piedi): "segno della gronda". Questi segni devono indirizzare il paziente presso centri specialistici, di solito in ambito reumatologico, per le ulteriori analisi e indagini strumentali.**

Il medico di famiglia è in condizioni di sospettare un'artrite reumatoide in fase iniziale, e può quindi inviare il proprio assistito in un centro specialistico (o presso specialista reumatologo/immunologo clinico) per completare l'iter diagnostico ed escludere altre patologie reumatiche. Oltre ai già citati punti di red flags si provvederà al dosaggio del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-citrullina, utilizzando le tecniche di imaging opportune (ecografia e radiografia), in particolare per mettere in evidenza eventuali erosioni

ossee. La diagnosi precoce permette di utilizzare una “finestra di opportunità”, grazie alla quale gli approcci terapeutici concordati possono migliorare in modo consistente la prognosi e ridurre l’entità del danno (invalidità), anche con beneficio economico per il servizio sanitario.

## La terapia

Grazie alle conoscenze sulla patogenesi del danno biologico in corso di artrite reumatoide sono state sviluppate nuove strategie terapeutiche <sup>[10]</sup>, con lo scopo base di attuare un trattamento precoce all’esordio (early arthritis clinica). La strategia prevede un trattamento intensivo con stretto monitoraggio (tight control): si deve raggiungere la remissione o uno stato di bassa attività di malattia (**treat-to-target**). Per questo scopo vengono utilizzati i farmaci rivolti verso bersagli molecolari specifici (i così detti “farmaci biologici”), che hanno modificato in modo sostanziale la qualità di vita dei soggetti con AR e la speranza di vita.

Ruolo fondamentale nella terapia hanno i farmaci DMARDS [Disease modifying antirheumatic drugs]:

essi includono i biologic DMARDS (bDMARDS) e i targeted synthetic DMARDS (tsDMARDS). I bDMARDS includono anticorpi monoclonali e altre molecole che bloccano le citochine infiammatorie o controllano gruppi di cellule che sono implicate nella patogenesi. Sono identificati in rapporto al target che devono colpire.

Si ricordano gli inibitori del Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) [adalimumab (ADA), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOL) and infliximab (IFX)], e altri inibitori non rivolti a TNF, i non-TNFi biologic agents come abatacept (ABA; a cytotoxic T lymphocyte antigen 4 [T-cell co-stimulation inhibitor]), anakinra (ANK; anti-interleukin-1 receptor blocker), rituximab (RTX; anti-CD20), tocilizumab (TCZ; anti-interleukin-6 receptor [IL-6R] blocker); IL-6R inibitor (esarilumab).

Nuovi farmaci hanno arricchito il parco dei prodotti per combattere AR: sono gli inibitori di Janus kinasi (JAKs), un importante enzima nell’ambito del network intracitoplasmatico (un inibitore somministrabile per via orale [JAK inhibitor tofacitinib (TOF)] è il baricitinib).

## Bibliografia

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 76: 1094-108.
2. Lozano R, M Naghavi M, Foreman K, et al, Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, 2012; vol. 380: 2095-12.
3. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-23 7.
4. Gierut A, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 271-96.
5. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factor. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge C, editors. *Kelley’s textbook of rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001; 151-56.
6. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 202.
7. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-23.
8. Madhok R, et al. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
9. Aletaha D, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-88.
10. Smolen JS et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-18.