



Questa radiografia mostra il modello di danno articolare della mano causato dall'artrite reumatoide. In generale, le articolazioni metocarpo-falangee e interfalangee prossimali sono colpite da sinovite, con erosioni progressive in assenza di trattamento. I polsi mostrano un coinvolgimento delle articolazioni intercarpali e una predisposizione all'infiammazione dell'ulna distale e della guaina del tendine dell'estensore carpi ulnare.

## Riconoscimento precoce dell'artrite reumatoide: sfruttare appieno la cosiddetta «window of opportunity» per un controllo ottimale della malattia

I principali sintomi dell'infiammazione legata all'artrite reumatoide (AR) sono dolori articolari, gonfiori e rigidità. Generalmente le prime articolazioni a presentare sintomi sono quelle piccole delle mani e dei piedi, anche se all'inizio della malattia possono essere colpite anche grandi articolazioni. Se non trattata, l'artrite reumatoide porta ad alterazioni strutturali nella capsula articolare, nei legamenti e nei tendini. I danni che ne conseguono possono provocare deformità, erosioni dell'osso e della cartilagine in prossimità dell'articolazione e lesioni tendinee. L'infiammazione sistemica causa stanchezza e spossatezza, provoca la perdita della forza muscolare dovuta ad un ridotto carico articolare, anemia e può sfociare nella cachessia.

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune infiammatoria che colpisce principalmente le articolazioni, ma nel decorso può coinvolgere anche altri organi quali i vasi sanguigni, i polmoni, il cuore e la cute.

L'infiammazione cronica persistente può inoltre sfociare in un'amiloidosi AA con coinvolgimento sistemico di vari organi.

La prevalenza dell'AR nella popolazione è pari a circa lo 0,7%. Può presentarsi a tutte le età, con un aumento esponenziale tra i 40-60 anni e un picco tra i 70-80 anni. Il sesso femminile presenta una prevalenza maggiore con un rapporto F:M di circa 3:1.

L'AR è una malattia autoimmune di eziopatogenetica ancora indeterminata, in quanto l'autoantigene, capace di innescare la reattività autoimmune nei confronti delle strutture articolari, e in particolare della membrana sinoviale, principale organo, non è stato ancora definitivamente indentificato.

Gli anticorpi antiproteine citrullinate (ACPA) sono attualmente considerati il marcatore sierologico di malattia e hanno fatto sorgere l'ipotesi sul ruolo delle proteine citrullinate come probabili antigeni artritogenici.

Da una parte si è dimostrato che un'iperproduzione di proteine citrullinate può avvenire, nell'ambiente articolare, in **condizioni** che normalmente favoriscono l'insorgenza dell'AR (infezioni, traumi, **tabagismo**).

D'altra parte, si sono messe in evidenza varie condizioni di predisposizione genetica alla malattia, la più importante delle quali è la presenza di alcune molecole del sistema HLA (antigene leucocitario umano) che condividono una specifica sequenza aminoacidica (*shared epitope*). Esse sono codificate

dai geni del *locus* DRB1, e specificatamente gli aplotipi **DR\*0401, \*0404 e \*0405, DRB1\*04:08 e DRB1\*10:XX, con un valore predittivo di una Odds Ratio (OR) di 2**, mentre altri alleli, per esempio DRB1\*04:06, DRB1\*08:XX, DRB1\*DRB\*11:XX, DRB1\*13:XX e DRB1\*14:XX, mostrano un fattore protettivo con OR di 0.7, in presenza di anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA). Un altro interessante fattore predisponente in presenza di ACPA è il polimorfismo dell'allele della Protein-tirosin-chinasi PTPN22 (CC verso CG o GG) con OR di 2.

Inoltre, in pazienti ACPA-positivi che presentano una predisposizione **HLADRB1\***, l'associazione ad un consumo nicotinic può aumentare in maniera esponenziale il rischio di malattia (**OR di 20**), per cui una cessazione dell'abuso nicotinic può avere un impatto importante nel ridurre il rischio pro infiammatorio.

La predisposizione tipicamente femminile dell'AR suggerisce che gli ormoni sessuali rappresentano un fattore di rischio. Negli ultimi anni numerosi lavori hanno messo in evidenza anche una possibile implicazione **del microbiota orale (in particolare *Porphyromonas gengivalis*)**, del tratto gastrointestinale e delle vie respiratorie.

Negli ultimi 25 anni sono stati compiuti **enormi progressi nella diagnostica diagnosi, nella valutazione** dell'attività clinica e della risposta ai farmaci capaci di contrastare o anche arrestare l'evoluzione della malattia (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* [DMARDs]) e di migliorarne la prognosi.

L'elaborazione di criteri clinici e di laboratorio per **la diagnosi precoce ha reso possibile il riconoscimento dell'AR negli stadi iniziali** (early arthritis) basandosi sulla presenza di articolazioni tumefatte e dolenti, di marcatori d'infiammazione nel sangue (VES e CRP), del fattore reumatoide (FR) e degli ACPA (**Tabella 1**). Un'ecografia e/o una risonanza magnetica delle articolazioni può chiarire casi clinicamente incerti.

Controlli di decorso standardizzati, come il **Disease Activity Score (DAS28)** basato sulla valutazione di 28 articolazioni o **l'indice clinico di attività di malattia (Clinical Disease Activity Index, CDAI)**, permettono una rapida valutazione dell'efficacia della terapia e, insieme all'esame radiografico convenzionale, anche la stima delle ripercussioni a lungo termine (vedi <https://www.dasscore.nl/das28/DAScalculators/dascalculators.html>).

L'introduzione dei farmaci biologici contro la citochina infiammatoria TNF $\alpha$  ha migliorato nettamente l'efficacia della terapia considerata finora standard con metotrexato, leflunomide e altri principi attivi convenzionali. Ulteriori anticorpi specifici

contro la citochina IL-6, marcatori di superficie dei linfociti B e molecole co-stimolatorie, nonché gli inibitori della Janus chinasi (JAKi) hanno ampliato le possibilità terapeutiche, così che **per la maggior parte dei pazienti è possibile raggiungere e mantenere un controllo significativo dell'attività della malattia**.

**Per assicurare un esito favorevole è indispensabile una diagnosi precoce dell'AR.** L'EULAR, l'organizzazione che riunisce tutte le società europee di reumatologia, raccomanda di indirizzare per accertamenti ad un reumatologo i pazienti con **più di un'articolazione tumefatta per una durata di oltre sei settimane**. Oltre alla valutazione clinica, i relativi test di laboratorio e la diagnostica per immagini consentono di decidere in merito alla miglior terapia. La diagnostica iniziale deve anche mirare ad **escludere possibili altre cause**.

Gli esami iniziali dovrebbero includere la determinazione di FR, ACPA, dei parametri infiammatori (CRP, VES), gli anticorpi antinucleari ed eventualmente, a dipendenza della situazione clinica, la ricerca deve essere estesa anche ad altri auto-anticorpi. Gli esami devono essere completati da un emocromo completo, la determinazione dei parametri renali ed epatici, del TSH basale, di screening completo per l'epatite A, B, C, E e HIV. Se indicato, si devono escludere altre malattie infettive come la chikungunya, la febbre dengue e malattie sessualmente trasmissibili. In casi rari è opportuno considerare l'esclusione di manifestazioni articolari paraneoplastiche. La redazione di un **dettagliato profilo dei rischi cardiovascolari** risulta cruciale per l'assistenza di pazienti con AR.

Prima dell'avvio di qualsiasi immunosoppressione convenzionale, biologica o JAKi **si devono eseguire le valutazioni pre-terapeutiche**, secondo le raccomandazioni delle società di reumatologia (vedi <https://www.rheuma-net.ch>).

Queste misure mirano ad una rapida individuazione, valutazione e intervento terapeutico nei pazienti affetti da AR, con l'obiettivo **di sfruttare la finestra temporale iniziale per ottenere una remissione completa** o il miglior controllo possibile dell'attività della malattia, migliorare la qualità della vita dei pazienti e prevenire i danni alle articolazioni e ai tessuti adiacenti.

#### **Analisi di laboratorio correlate all'AR:**

*Anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA):* 25,2 punti; *Fattore reumatoide (FR):* 25,2 punti. *Genotipizzazione molecolare dell'antigene leucocitario umano (HLA), Locus A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1 e DPB1:* 120,6 punti.

**Tabella 1**

Criteri di classificazione per l'AR dell'American College of Rheumatology e dell'European League against Rheumatism (EULAR)

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who 1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)* 2) with the synovitis not better explained by another disease †	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) ‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2 - 10 large joints	1
1 - 3 small joints (with or without involvement of large joints)**	2
4 - 10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)††	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)§§	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR 0	0
Abnormal CRP <i>or</i> normal ESR 1	1
D. Duration of symptoms¶¶	
<6 weeks	0
$\geq 6$ weeks	1

Losanna, febbraio 2024

**Autori e persone responsabili**


Dr. med. Eric Dayer, PD  
*FMH Medicina interna*  
*FAMH Immunologia*



Prof. Dr. med. Paul Hasler  
*Consulente medico presso MEDISYN SA*

**Riferimenti bibliografici**

- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.