

Meccanismi patogenetici e aspetti clinici

Franco Silvestris, Massimo dell'Aquila

DIMO, Sezione di Medicina Interna e Oncologia Clinica, Università degli Studi di Bari, Bari

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente le articolazioni diartrosiche ma anche numerosi altri organi. La malattia si manifesta con una sinovite infiammatoria persistente che interessa le articolazioni periferiche in maniera simmetrica e che comporta una progressiva distruzione delle cartilagini articolari, multiple erosioni dell'osso subcondrale e, a distanza di tempo, gravi deformità delle articolazioni. Nonostante le potenzialità distruttive dell'AR il suo decorso clinico è tuttavia eterogeneo in quanto alcuni pazienti possono presentare una malattia oligoarticolare di modesta entità clinica e con un danno articolare minimo, mentre in altri casi la malattia esordisce in maniera grave con una poliartrite inarrestabile che esita in lussazioni ed anchilosi articolari. L'American College of Rheumatology (ACR) ha recentemente codificato i criteri classificativi dell'AR con l'intento di uniformare il percorso diagnostico e gli studi epidemiologici. I criteri ACR (Tabella 1) consentono di formulare la diagnosi definitiva di AR nonostante il polimorfismo clinico della malattia sebbene numerose altre patologie articolari possano simulare l'AR dal punto di vista clinico.

La malattia è ubiquitaria nei vari continenti ma colpisce con una incidenza superiore, pari al 5% circa, alcune tribù indigene americane. La sua insorgenza è caratteristica tra la IV^a e la V^a decade di vita ma può manifestarsi sia nell'infanzia che in età senile. Oltre l'80% dei pazienti, con una prevalenza del sesso femminile di 3/1, sviluppa la malattia in un'età compresa tra i 35 ed i 50 anni.

Tabella 1

Criteri dell'ACR per le diagnosi di artrite reumatoide. La diagnosi definitiva di AR richiede la presenza contemporanea di 4 criteri

criteri classificativi dell'artrite reumatoide secondo l'american college of rheumatology (acr)	
1	Rigidità mattutina di durata = ad 1 ora
2	Edema (dei tessuti molli) di almeno tre o più articolazioni
3	Edema (dei tessuti molli) delle articolazioni interfalangea prossimale, metacarpo falangea o del polso
4	Tumefazione articolare simmetrica
5	Noduli sottocutanei
6	Fattore reumatoide
7	Evidenza radiologica di erosioni condrali e/o subcondrali

L'AR interessa caratteristicamente le piccole articolazioni delle estremità e progredisce in senso centripeto con andamento simmetrico inducendo tipiche deformità articolari. Benché quest'ultimo quadro sia di più frequente riscontro nella malattia avanzata, varie manifestazioni extra-articolari del processo reumatoide possono incrementarne la morbilità e tra di esse ricorrono con frequenza decrescente la vasculite reumatoide, l'atrofia della cute, le linfadenopatie, la splenomegalia e l'impegno polmonare in corso di malattia.

IMMUNOPATOGENESI

Gli studi eziopatogenetici sull'AR sono stati iniziati già nel secolo scorso e per quanto le ricerche di base e cliniche possano aver contribuito ad un buon inquadramento della malattia, gli stimoli antigenici eziologicamente responsabili dell'attivazione cronica del sistema immune e della flogosi sinoviale rimangono a tutt'oggi sconosciuti. La considerevole mole di dati ottenuta dalle ricerche eziopatogenetiche sull'AR accumulate in oltre un cinquantennio di studi hanno tuttavia consentito di delineare alcune linee investigative che vengono ritenute a tutt'oggi le più probabili. Esse comprendono: (a) la suscettibilità genetica allo sviluppo della malattia; (b) le anomalie regolatorie del sistema immune e la risposta autoimmune dell'ospite; e (c) una possibile infezione microbica.

Immunogenetica

Le cognizioni dell'esistenza di una possibile suscettibilità genetica allo sviluppo dell'AR risalgono ad oltre 60 anni fa, epoca in cui veniva descritta la ricorrenza intrafamiliare della malattia. Dopo le prime segnalazioni, numerosi studi hanno confermato come l'AR ricorra frequentemente nella stessa famiglia e si manifesti con incidenza superiore in gemelli omozigoti rispetto agli eterozigoti. Di pari passo con il progredire delle conoscenze sulla fisiopatologia del sistema immunitario, le ricerche degli ultimi trent'anni hanno consentito di riconoscere una peculiare associazione, di entità superiore al 70%, con l'antigene leucocitario HLA-DR4 che ricorre invece in meno del 25% della popolazione normale, ed in misura minore con l'HLA-DR1. Per quanto l'origine razziale comporti una relativa variabilità nella ricorrenza di detti alleli, la maggiore espressione dell'HLA-DR4 viene riscontrata in pazienti di razza bianca o giapponesi che manifestano il classico quadro articolare dell'AR, mentre in altri gruppi etnici tra cui indiani asiatici ed ebrei askhenazi non viene descritta alcuna associazione tra lo sviluppo della malattia e HLA-

DR4. L'analisi molecolare degli antigeni HLA-DR ha consentito di comprendere almeno in parte il significato biologico della maggiore ricorrenza della molecola DR4 nella comparsa della malattia. Quest'ultima è infatti costituita da un gruppo di almeno 5 antigeni (Dw4, Dw10, Dw13, Dw14 e Dw15) che differiscono dal punto di vista strutturale nella sequenza primaria di alcuni aminoacidi della terza regione variabile della catena β . In questa sede infatti è presente una breve sequenza aminoacidica denominata *shared epitope*, che viene invariabilmente espressa dagli antigeni del DR4 ed è potenzialmente responsabile dello sviluppo dell'AR. Infatti, poiché questo epitopo presenta una complementarità combinatoria con la regione variabile del recettore dell'antigene dei linfociti T, la processazione di un antigene esterno da parte della molecola HLA recante l'epitopo condiviso, comporterebbe un'anomala attivazione dei linfociti T-helper a cui conseguirebbe un'alterata risposta immunitaria antigene-specifica sia di tipo cellulare che umorale. Tuttavia, le caratteristiche molecolari dell'antigene originario responsabile della stimolazione del DR4, rimangono ancora sconosciute sebbene in relazione alle manifestazioni cliniche della malattia ed a peculiari pattern di laboratorio, non sia escludibile che autoantigeni candidati all'attivazione della risposta immunitaria possano escludere il collagene di tipo II, i proteoglicani, le proteine *heat shock* e le immunoglobuline. Oltre all'associazione dell'AR con alcuni geni del sistema HLA, è stata descritta una suscettibilità genetica allo sviluppo di reazioni da farmaci nel trattamento della malattia. È stato infatti osservato che l'allele HLA-DR3 si associa allo sviluppo di effetti collaterali quali proteinuria, piastrinopenia e rash cutanei in corso di terapia con sali d'oro mentre in generale non vengono descritte associazioni tra plotipo HLA e risposta alla terapia.

Immunopatologia della sinovite reumatoide

L'evento patogenetico più tipico dell'AR si configura nella flogosi sinovite con successiva proliferazione e accrescimento della membrana sinoviale che, cronicizzandosi, induce erosione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale. L'accrescimento sinovite denominato "panno sinoviale" esita nella progressiva distruzione delle strutture intra e peri-articolari e nella deformazione dei capi articolari. Il danno sinoviale è caratterizzato da iperplasia e ipertrofia dei sinoviociti che modificano il letto vascolare comportando infiltrazioni di cellule mononucleate raggruppate in aggregati o follicoli perivascolari. Le cellule mononucleate sono prevalentemente rappresentate da linfociti T CD4⁺ in stretta prossimità di macrofagi HLA-DR⁺ e di cellule dendritiche. Lo stato funzionale di questi linfociti conferma una loro attivazione cronica in quanto esprimono notevoli quantità di markers attivatori tra cui molecole HLA-DR, CD11b/CD18 ed altre molecole di membrana. Talora gli infiltrati mononucleati comprendono, sia pure in misura minoritaria, anche linfociti T CD8⁺ a fenotipo citotossico ovvero plasmacellule, macrofagi e cellule granulomatose basofile. Nell'ambito del panno si-

noviale è possibile riscontrare centri germinativi ricchi di linfociti B in particolare in vicinanza di arteriole, capillari e venule derivati da processi di neoangiogenesi. Con il persistere del processo si verifica persistente iperplasia di sinoviociti ovvero di cellule strutturalmente simili ai fibroblasti per cui lo stroma sinoviale normalmente caratterizzato da scarsa cellularità, viene gradualmente popolato da cellule infiammatorie che formano aggregati prevalentemente perivascolari.

Il processo flogistico responsabile della fibrosi sinoviale e la conseguente progressiva distruzione della cartilagine si avvale di numerosi meccanismi immunitari cellulari ed umorali la cui comprensione è stata in parte recentemente chiarita. Dal punto di vista molecolare è verosimile che l'attivazione dei linfociti T possa essere mediata da sinoviociti, macrofagi e cellule dendritiche presumibilmente stimolati da antigeni sconosciuti ovvero da autoantigeni. Alcuni studi sulle caratteristiche genetiche del TCR indicherebbero che l'attivazione delle cellule T CD4⁺ viene condizionata da una relativa restrizione strutturale delle sequenze V β che, pertanto, conserverebbero una variabilità di tipo oligoclonale. In altri termini, la stimolazione dei linfociti T presenti nelle strutture sinoviali comporterebbe una risposta autoimmune condizionata dall'attivazione di sequenze variabilmente ristrette nel TCR. Tali risposte anomale si configurano principalmente nella secrezione intrarticolare da parte delle cellule T di un ampio spettro di citochine infiammatorie capaci di cronicizzare la flogosi sinoviale, di attivare la proliferazione dei sinoviociti e di indurre riassorbimento condrale ed osseo. L'aumentata produzione di citochine nel microambiente articolare rappresenta pertanto la causa principale della persistenza dello stato flogistico in quanto le stesse citochine infiammatorie reciprocamente prodotte, inducono attivazioni cellulari multiple di macrofagi, fibroblasti, granulociti neutrofili, cellule endoteliali e linfociti che, a loro volta concorrono all'amplificazione delle flogosi mediante la secrezione di ulteriori mediatori flogistici, fattori chemiotattici, ligandi apoptogeni ed enzimi proteolitici. La Tabella 2 elenca alcune tra le citochine e fattori di flogosi più rappresentati nell'ambiente articolare e la relativa origine cellulare. Tra le citochine più direttamente responsabili della cronicizzazione della sinovite un ruolo di rilievo spetta alla IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, al TNF α , al GM-CSF, al TGF β nonché a metalloproteasi tra cui collagenasi e stromelisin ed alla prostaglandina E2. Quest'ultima citochina viene maggiormente prodotta dai sinoviociti e induce inibizione della sintesi di proteoglicani da parte dei condrociti mentre favorisce il riassorbimento di calcio osseo. L'attivazione e la cronicizzazione del processo flogistico sono inoltre condizioni di induzione dell'apoptosi condrocitica. Infatti, la liberazione di fattori solubili apoptogeni tra cui TNF α e Fas-L nel liquido sinoviale induce rapidamente la degradazione cartilaginea per apoptosi condrale mentre la produzione di alcuni fattori osteoclastogenici tra cui RANKL, rappresenta la causa prevalente delle erosioni subcondrali e della formazione di lacune ossee. La Figura 1 illustra schematicamente i principali eventi patogenetici responsabili dell'iperplasia sinoviale e dei successivi meccanismi di

Tabella 2

Elenco incompleto di molecole immunologicamente attive presenti nel liquido sinoviale in corso di artrite reumatoide comprendente la derivazione cellulare e la funzione biologica.

Citochine e fattori solubili presenti nella sinovite reumatoide		
Citochina	Origine cellulare	Funzione
IL-1 α /IL-1 β	macrofagi, fibroblasti, neutrofili	infiammatoria
TNF α	macrofagi	infiammatoria
IL-6	macrofagi, linfociti T, fibroblasti	infiammatoria
IL-10	linfociti T	modulatoria della flogosi
IL-15	macrofagi	chemiotattica per linfociti T
TGF β	macrofagi, fibroblasti	infiammatoria
MCP1	macrofagi, fibroblasti	chemiotattica
RANTES	fibroblasti	chemiotattica per macrofagi
IL-8	macrofagi, fibroblasti	chemiotattica per neutrofili
LIF	fibroblasti	regolatoria per osteoclasti
GM-CSF	macrofagi, fibroblasti	attivazione HLA-II di macrofagi
PDGF	macrofagi, cellule endoteliali	mitogenica per fibroblasti
RF	linfociti B	attivatoria cellulare
sFas-L	macrofagi e cellule citotossiche	apoptogena per condrociti e osteoblasti
RANKL	fibroblasti	attivazione dell'osteoclastogenesi

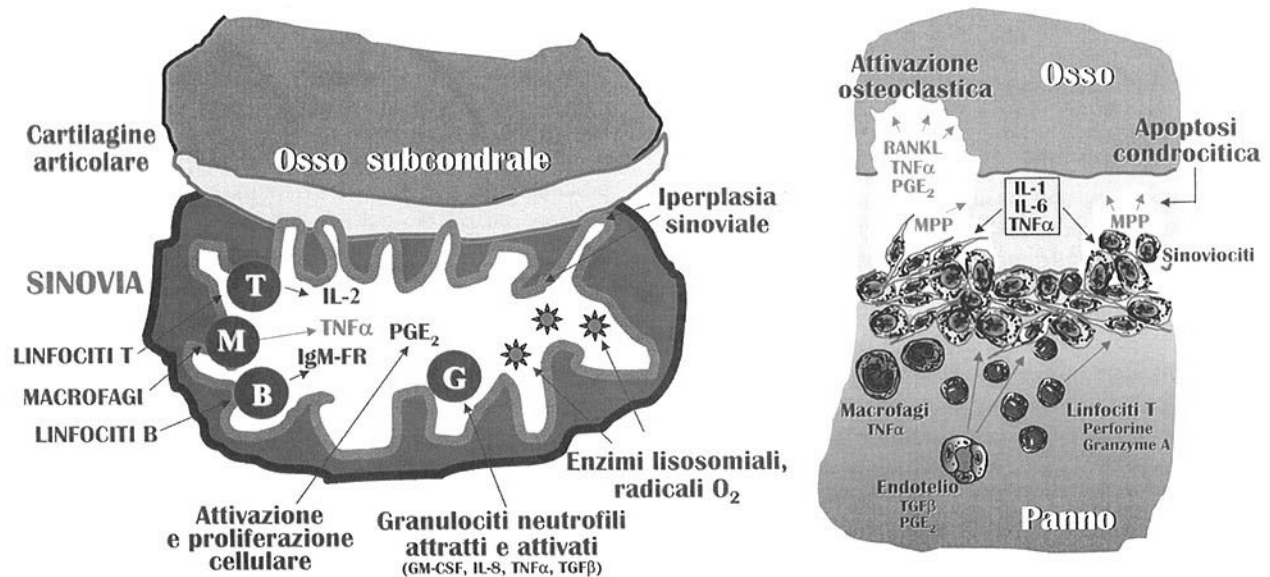


Figura 1

Rappresentazione schematica degli eventi patogenetici dell'artropatia reumatoide. (sinistra) - La stimolazione antigenica iniziale induce accumulo di linfociti T e B e di macrofagi nella cavità articolare. La successiva liberazione di citochine infiammatorie tra cui TNF α ma anche di fattore reumatoide, comporta addensamento di altri elementi cellulari tra cui granulociti neutrofili che, liberando ulteriori fattori flogistici, inducono persistenza della flogosi sinoviale. Quest'ultima si manifesta con ispessimento ed iperplasia dei sinoviociti che danno origine alla formazione del "panno sinoviale". (destra) - L'iperplasia dei sinoviociti comporta ulteriore liberazione di fattori flogistici tra cui metalloproteasi (MPP), IL-1, IL-2, TNF α e Fas-L che svolgono un ruolo determinante nell'attivazione dell'apoptosi condrocitica. Infine, l'aumentata secrezione di PGE-2, TNF α e RANKL da parte dei sinoviociti e osteoblasti, induce attivazione osteoclastica con riassorbimento cartilagineo ed osseo. Questo quadro è maggiormente responsabile dell'insorgenza di erosioni nell'osso subcondrale.

erosione cartilaginea e dell'osso subcondrale.

Oltre ai meccanismi cellulari, il sistema immunitario interviene nella sinovite reumatoide attivando meccanismi umorali che si configurano principalmente nella produzione all'interno della membrana sinoviale del fattore reumatoide, favorendo la formazione di immunocomplessi e

l'attivazione ed il consumo di fattori complementari. Quest'ultimo evento incrementa la permeabilità vasale e la fagocitosi degli stessi immunocomplessi da parte di cellule fagocitiche tra cui, in particolare, i granulociti polimorfonucleati che vengono denominati "ragociti". I complessi immuni reumatoidi IgM-IgG, depositandosi nella

cavità articolare inducono attivazione complementare con liberazione di chinine, enzimi lisosomiali e radicali liberi di O₂, capaci a loro volta di stimolare ulteriormente i sinoviociti cronicamente attivati ad incrementare la secrezione di prostaglandine ed enzimi proteolitici. Il ruolo di questi ultimi fattori solubili è particolarmente lesivo nel microambiente articolare in quanto le loro maggiori concentrazioni comportano digestione delle macromolecole del tessuto connettivo e della cartilagine articolare stimolando allo stesso tempo i fibroblasti a secernere TGFβ e depositare una matrice connettivale più spessa. La successione di questi eventi comporta progressiva distruzione della cartilagine articolare, dell'osso subcondrale, di tendini e legamenti dovuta all'eccesso di secrezione di proteasi proteolitiche di metalloproteasi e dei numerosi mediatori solubili presenti nella cavità articolare. Infine, nella formazione delle caratteristiche erosioni condrali e subcondrali un ruolo determinante viene svolto oltre che da RANKL, anche da alcune collagenasi liberate direttamente da sinoviociti e cellule mononucleate.

Ruolo di agenti microbici

Tra le teorie patogenetiche della sinovite reumatoide è stata per lungo tempo perseguita l'ipotesi infettiva e numerosi batteri tra cui streptococchi, micoplasma, bacilli difteroidi ed il *Clostridium Perfringens* sono stati più volte chiamati in causa quali possibili agenti scatenanti della malattia. Alcune potenziali conferme all'ipotesi microbica nella patogenesi dell'AR sono derivate in passato da studi sperimentali in cui alcune virosi quali la rosolia e l'infezione da Parvovirus B-19 sono state giudicate responsabili di un quadro di poliartrite acuta in modelli sperimentali animali. In particolare il virus di Epstein-Barr (EBV) viene ancora ritenuto un potenziale candidato all'attivazione molecolare della malattia in quanto, essendo mitogeno per le cellule B, potrebbe causare la stimolazione cronica di queste cellule e la successiva produzione di fattore reumatoide. Tuttavia, gli studi clinici completati a questo riguardo indicano che nei pazienti con AR l'eccesso di cellule B infettate dall'EBV si riscontra nel sangue circolante e non nella sinovia infiammata. Un ulteriore contributo all'ipotesi patogenetica dell'infezione da EBV deriva dall'osservazione che anticorpi specifici per un antigene nucleare dell'EBV (EBNA) sono comunemente presenti nella maggior parte dei pazienti affetti da AR, sebbene in oltre il 25% dell'intera popolazione di pazienti reumatoidi non sia possibile dimostrare alcuna immunizzazione contro il virus. Infine, la potenziale importanza del coinvolgimento dell'EBV nella patogenesi dell'AR viene confermata da una omologia molecolare tra una proteina strutturale del virus ed una sequenza aminoacidica presente sulle molecole HLA-DR4 e DR1 per cui viene ipotizzata la sussistenza di un possibile evento di mimicria molecolare nella stimolazione della risposta T cellulare da parte dell'EBV.

Per quanto questi studi richiamino l'attenzione sulla compartecipazione di agenti microbici nella patogenesi della malattia, mancano a tutt'oggi convincenti evidenze

sul loro ruolo patogenetico confermando pertanto la multifattorialità delle condizioni responsabili del processo flogistico sinovite.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il decorso clinico della malattia è variabile e l'entità stessa dei sintomi e del coinvolgimento articolare può assumere caratteri di particolare gravità già all'esordio della poliartrite.

Insorgenza

In circa 2/3 dei pazienti la comparsa della poliartrite è insidiosa in quanto prevalgono segni generalizzati di affaticamento, anoressia e vaghi sintomi muscolo-scheletrici prima della comparsa della sinovite. L'esordio di quest'ultima può avvenire con sintomi prodromici in periodi di settimane o mesi in cui i caratteri specifici della flogosi compaiono gradualmente. Il dolore articolare e la rigidità mattutina interessa prevalentemente le articolazioni interfalangee distali e prossimali in maniera simmetrica, quelle dei polsi, delle ginocchia e dei piedi. In circa il 10% dei pazienti l'esordio è più acuto con rapida comparsa di poliartrite associata a febbre a bassa temperatura, disturbi muscolo-scheletrici, linfadenopatie e splenomegalia. Con il progredire della malattia, in relazione all'entità della flogosi sinoviale diventano più evidenti le tumefazioni articolari, la dolorabilità e l'iperemia della cute sovrastante e periarticolare. I caratteri di simmetria delle manifestazioni artritiche all'esordio dell'AR possono talora mancare per cui l'interessamento articolare può persistere in maniera asimmetrica in alcuni pazienti. Quest'ultima evenienza ricorre tuttavia in una minoranza di casi.

Sintomatologia articolare

Le manifestazioni più caratteristiche dell'artropatia reumatoide comprendono principalmente il tipo di dolore avvertito dai pazienti. Questo sintomo non è sempre direttamente correlabile all'entità della flogosi sinoviale e viene sempre aggravato dal movimento. La sintomatologia dolorosa ricorre in maniera tipica al risveglio mattutino e comporta un rigidità articolare della durata di alcune ore. La maggior parte dei pazienti manifesta inoltre sintomi generici come astenia, febbricola, anoressia e calo ponderale.

Dal punto di vista clinico la sinovite reumatoide comporta tumefazione articolare e limitazione funzionale delle articolazioni colpite che appaiono particolarmente dolenti alla palpazione e con termotatto positivo. Il dolore è causato dalla sollecitazione delle terminazioni nervose presenti sulla capsula articolare distesa per l'essudazione e l'accumulo di liquido sinoviale per cui l'articolazione infiammata viene di solito mantenuta in flessione per consentire la massima espansione del volume articolare e minimizzare la distensione capsulare. Le articolazioni dei polsi e metatarso-falangee sono frequentemente sede

STADI DI PROGRESSIONE

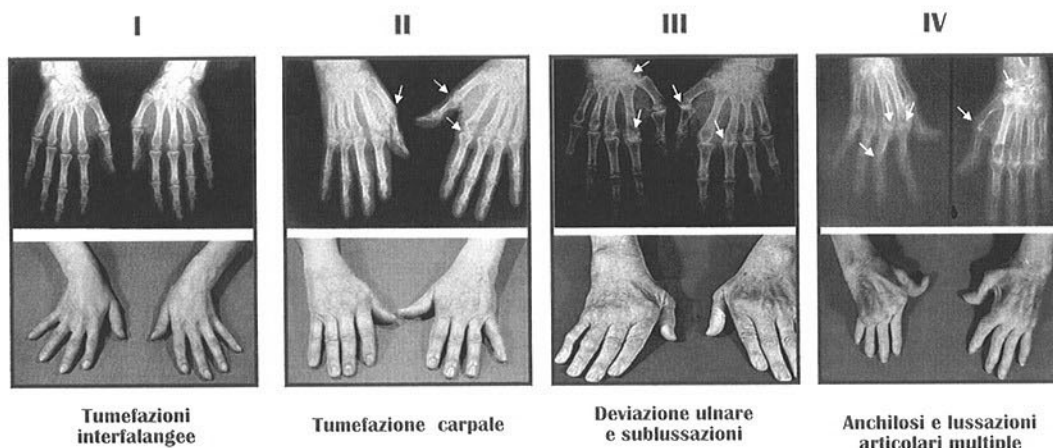


Figura 2
 Stadi di progressione delle lesioni articolari nell'artrite reumatoide. L'evoluzione dallo stadio di tumefazione interfalangea, corrispondente alla sinovite infiammatoria, fino a quello di anchilosi e lussazione può richiedere vari anni.

della sinovite reumatoide mentre il coinvolgimento dell'articolazione del ginocchio si associa alla persistenza di cospicuo idrarto con mancata ipertrofia sinoviale e lassità ligamentosa. L'estensione del versamento articolare nel cavo plopiteo può portare alla formazione di cisti di Baker.

Con il persistere della flogosi e delle condizioni ad essa associate compaiono le deformità articolari tipiche della malattia. Esse sono principalmente dovute al deterioramento dei legamenti tendinei e della capsula articolare, all'aumentata lassità dei tessuti molli di supporto, alla progressiva distruzione della cartilagine ed allo squilibrio della trazione muscolare associato a vizi di postura assunti dai pazienti nei movimenti articolari per ridurre l'intensità del dolore. La Figura 2 illustra la progressione in stadi delle deformità articolari a carico delle articolazioni delle mani. Com'è possibile osservare, le deviazioni radiali del polso e ulnare delle dita ricorrono nelle fasi più avanzate in cui è maggiormente evidente la flessione delle articolazioni interfalangee prossimali associata all'estensione di quelle distali. Questo quadro articolare di anchilosi e/o lussazioni associato all'atrofia dei muscoli interossei è tipico dell'artropatia reumatoide e viene comunemente conosciuto come deformità "a collo di cigno". Possono inoltre comparire noduli sottocutanei in prossimità delle articolazioni colpite (Figura 3).

La progressione dell'artropatia porta inevitabilmente all'anchilosi per fusione dei capi ossei articolari. Questa complicanza rappresenta lo stadio più avanzato dell'artropatia reumatoide e può presentarsi in tempi medio lunghi talora di anni in relazione all'entità della flogosi articolare. Nonostante la malattia prediliga le articolazioni descritte, altri siti articolari possono essere occasionalmente interessati nelle fasi avanzate della malattia. In particolare, il coinvolgimento delle articolazioni del gomito, scapolo-omerali e coxo-femorali comportano sintomi fortemente invalidanti in relazione all'inevitabile impegno muscolare associato alla deambulazione ed

ai comuni movimenti posturali.

Da un punto di vista funzionale l'ACR ha proposto alcuni criteri classificativi per valutare le limitazioni funzionali dell'artropatia reumatoide nei pazienti affetti. Essi vengono rappresentati nella Tabella 3 e costituiscono un valido metro di giudizio della progressione delle invalidità articolari associa-



Figura 3
 Caratteristiche manifestazioni articolari e cutanee dell'artrite reumatoide. Le dita fuse sono tipiche delle fasi iniziali della flogosi sinoviale. Al contrario, i noduli periarticolari sottocutanei e le deformità a "collo di cigno" delle articolazioni interfalangee ricorrono negli stadi avanzati della malattia.

Tabella 3

Livelli funzionali di invalidità muscolo-scheletrica proposti dall'ACR per l'artrite reumatoide.

Classi funzionali di gravità dell'artrite reumatoide	
Classe I	Nessun limite delle capacità funzionali articolari nello svolgimento della normale attività lavorativa
Classe II	Riduzione delle capacità funzionali articolari, ma sufficiente a svolgere la maggior parte delle attività quotidiane
Classe III	Marcata riduzione delle capacità funzionali articolari con impossibilità a svolgere la maggior parte dell'attività quotidiana ed il proprio lavoro
Classe IV	Incapacità funzionale articolare con costrizione a letto o in poltrona

te all'evoluzione della malattia.

Manifestazioni extra-articolari

I pazienti con AR in cui sono presenti elevati titoli di fattore reumatoide possono presentare un corredo sintomatologico extra-articolare con interessamento multiorganico caratterizzato da malessere generale, facile affaticabilità, astenia e febbre.

Le manifestazioni extra-articolari possono interessare la cute con la formazione dei caratteristici noduli sottocutanei in circa un quinto dei pazienti. Come già accennato, essi compaiono nelle strutture periarticolari e in aree sottoposte a pressione meccanica tra cui i gomiti, i tendini flessori-estensori delle mani e dei piedi ed i tendini di Achille. La cute viene frequentemente interessata dalla vasculite reumatoide in siti caratteristici tra cui il letto ungueale, i polpastrelli delle dita e la superficie dorsale delle mani e dei piedi. Gli aspetti microscopici della flogosi vascolare evidenziano infiltrazione granulocitaria perivascolare tipica della vasculite leucocitoclastica. Talora l'interessamento vasculitico può presentarsi con maggiore gravità rivestendo i caratteri di una vasculite necrotizzante simile alla poliartrite nodosa e può interessare qualsiasi organo e apparato sebbene le sedi più comunemente interessate includono i polmoni, l'intestino, il fegato, la milza, il pancreas, i linfonodi ed i testicoli.

L'interessamento pleuropolmonare dell'AR si manifesta più spesso nei pazienti di sesso maschile e comprende la pleurite, la fibrosi interstiziale, i noduli pleuropolmonari e la polmonite reumatoide. In questi pazienti si può osservare un progressivo deterioramento della funzione respiratoria sebbene i sintomi più gravi di insufficienza respiratoria possano comparire molto tardivamente. La fibrosi interstiziale con polmonite può manifestarsi con aspetto policistico e progredire verso la formazione di bronchiectasie ovvero con sintomatologia tossigena cronica e dispnea. Le prove respiratorie evidenziano un deficit di tipo restrittivo a cui spesso si associa insufficienza cardiaca. Contrariamente alla polmonite interstiziale, la malattia pleurica reumatoide è spesso asintomatica ed il liquido pleurico è di tipo essudativo e spesso contiene livelli elevati di immunoglobuline e di fattore reumatoide.

Tra le altre manifestazioni extra-articolari ricorre frequentemente la neuropatia compressiva del nervo mediano responsabile della sindrome del tunnel carpale mentre mononevriti secondarie alle vasculiti reumatoidi possono

interessare gli arti. Di solito il sistema nervoso centrale non viene interessato dalla malattia anche se occasionalmente sono state descritte vasculiti cerebrali ed alcune forme di meningite reumatoide.

L'episclerite e le uveiti possono insorgere come complicanze oculari dell'AR mentre la xerofthalmia associata a xerostomia e/o tumefazione parotidea può configurare la sindrome di Sjögren secondaria all'AR.

La sindrome di Felty si manifesta con interessamento articolare cronico, splenomegalia e neutropenia. Questa triade sintomatologica identifica una variante clinica dell'AR in cui vengono caratteristicamente interessati organi a funzione emopoietica quali milza, fegato, linfonodi e midollo osseo e può comparire tardivamente nel corso di un'artrite distruttiva sieropositiva, spesso dopo una parziale regressione del processo infiammatorio articolare. Alcune recenti osservazioni attribuiscono all'ipersplenismo l'inibizione delle cellule della serie bianca e pertanto la neutropenia, mentre in alcuni casi è possibile osservare una espansione di cellule "LGL" (Large Granular Cells) considerata una differenziazione leucemica di linfociti T a fenotipo NK. In questi casi la splenectomia non ha comportato il miglioramento del quadro clinico.

ORIENTAMENTI TERAPEUTICI NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Poiché la malattia presenta caratteristiche di progressione con grave invalidità osteo-articolare e di interessamento multiorganico, la terapia deve mirare a: (a) controllare il dolore e la rigidità articolare; (b) ridurre lo stato infiammatorio; (c) limitare gli effetti collaterali dei farmaci; (d) conservare per quanto possibile le funzioni muscolo-scheletriche; (e) garantire una buona qualità di vita. Il programma terapeutico inizialmente definito dall'ACR è stato spesso rivisitato in relazione ai numerosi protocolli terapeutici utilizzati. I farmaci antinfiammatori, i citostatici, gli antimetaboliti ed i farmaci corticosteroidi sono risultati spesso efficaci nel contenere l'entità della flogosi sinoviale senza tuttavia abbattere le complicanze del danno articolare e mostrando spesso una efficacia transitoria. L'introduzione di farmaci biologici ha invece modificato almeno in parte alcuni orientamenti terapeutici della malattia. Infatti, la recente utilizzazione terapeutica di antagonisti del TNF α è risultata di particolare efficacia nel ridurre i danni condrali dovuti alla persistenza degli elevati livelli della citochina nella cavità articolare. Gli antagonisti più efficaci

del TNF α sono farmaci biologici derivati dalle moderne metodiche di ingegneria genetica e sono presenti in commercio sia sotto forma di un anticorpo monoclonale neutralizzante la citochina, sia sotto forma del recettore solubile del TNF α , capace cioè di saturare e disattivare funzionalmente l'eccesso di TNF α nel liquido sinoviale. Nel primo caso, il monoclonale è una molecola chimerica costituita da un monoclonale murino umanizzato nella porzione Fc allo scopo di prevenire i fenomeni di immunizzazione nei pazienti trattati. Al contrario, il recettore solubile del TNF α , ottenuto con metodiche di biologia molecolare è presente in forma coniugata ad un frammento immunoglobulinico umano per garantire la stabilità del costruito molecolare. Studi clinici compiuti nell'ultimo quinquennio hanno dimostrato come l'utilizzazione separata di ciascuno dei due farmaci biologici insieme ad alcuni farmaci comunemente utilizzati nel trattamento dell'artrite ha comportato un sostanziale miglioramento del quadro sinoviale ed un sensibile aumento di risposte terapeutiche con riduzione delle lesioni erosive radiograficamente evidenti. Sebbene i risultati di questi studi clinici incoraggino l'uso di detti farmaci biologici, è tuttavia buona regola verificare la loro efficacia terapeutica in casistiche numerose in relazione a possibili effetti collaterali episodicamente descritti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Andreakos E.T., Foxwell B.M., Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M.: Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 13: 299-313, 2002.
2. Arnett F.C., Edworthy S.M., Block D.A., Mc Shane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 315-324, 1988.
3. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E., Patel K., Furst D.E., Kalden J.R., St Clair E.W., Weisman M., Smolen J., Lipsky P.E., Maini R.N.: Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 63: 149-155, 2004.
4. Feldmann M., Maini R.N.: Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned. *Annu. Rev. Immunol.* 19: 163-196, 2001.
5. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J.: The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30: 1205-1211, 1987.
6. Keystone E.C., Snow K.M., Bombardier C., Chang C.H., Nelson D.L., Rubin L.A.: Elevated soluble interleukin-2 receptor levels in the sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 844-853, 1988
7. Nepom G.T., Hansen J.A., Nepom B.S.: The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Immunol.* 7: 1-8, 1987
8. Taylor P.C., Williams R.O., Maini R.N.: Immunotherapy for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Immunol.* 13: 611-616, 2001
9. Weyand C.M., Hicok K.C., Conn D.L., Goronzy J.J.: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 117: 801-812, 1992.