L'ALLEANZA CLINICO-FARMACISTA NELLA GESTIONE DELLA CRONICITÀ CASE STUDY ARTRITE REUMATOIDE

NAPOLI, 15 novembre 2018

L'ARTRITE REUMATOIDE: LA PATOLOGIA

ENRICO TIRRI
UOSD DI REUMATOLOGIA
OSPEDALE SAN GIOVANNI BOSCO
NAPOLI

DEFINIZIONE

- L’artrite reumatoide (AR) è una patologia flogistica cronica caratterizzata da sinovite erosiva a carico prevalentemente delle articolazioni periferiche e possibile coinvolgimento sistemico.

- È la più comune delle malattie autoimmuni con una prevalenza, nella popolazione generale, pari a circa 0,5-1%.

- Rappresenta il prototipo di malattia genetica multifattoriale: la comparsa delle manifestazioni cliniche, in soggetti geneticamente predisposti, avviene, infatti, per il concorso di fattori costituzionali e/o ambientali scatenanti

EPIDEMIOLOGIA

- Prevalenza stimata:

  0,5-1%

- Rapporto M:F 1:3
- Può insorgere a qualsiasi età
- Picco di esordio tra 45 e 65 anni
- L'AR colpisce in Italia il 0,33% della popolazione generale

EPIDEMIOLOGIA DELLA AR

Si stima un'incidenza di 70 nuovi casi ogni 100.000 abitanti

Si stima un tasso di mortalità 2 volte più alto di quello atteso

Difficoltà sociali e psicologiche

- Spesso i pazienti vanno incontro a moderata disabilità entro 2 anni dalla diagnosi. Tale disabilità diviene severa entro 10 anni
- Circa il 30% dei pazienti diventa inabile al lavoro entro 10 anni dall'esordio della malattia
- I pazienti soffrono spesso di stress psicologici dovuti alla loro progressiva dipendenza dall'aiuto di altre persone
- i pazienti possono essere inabili a mantenere relazioni sociali

AR: predisposizione genetica

- **Associazione con gli antigeni di classe II HLA-DR4 (sottotipi DW4, DW14 e DW15) e DR1**
- **L'antigene DR4 è presente in circa il 60% dei pazienti con AR, correla con la severità della malattia**
- **Il rischio di contrarre la malattia è 4-5 volte superiore nei soggetti DR4 positivi**

AR: i possibili antigeni

- **Agenti infettivi (batteri, virus):**

Parvovirus, Virus della Rosolia, HBV, EBV, micoplasmi, *Mycobacterium tubercolosis*, *EscherichiaColi*, *Proteus*

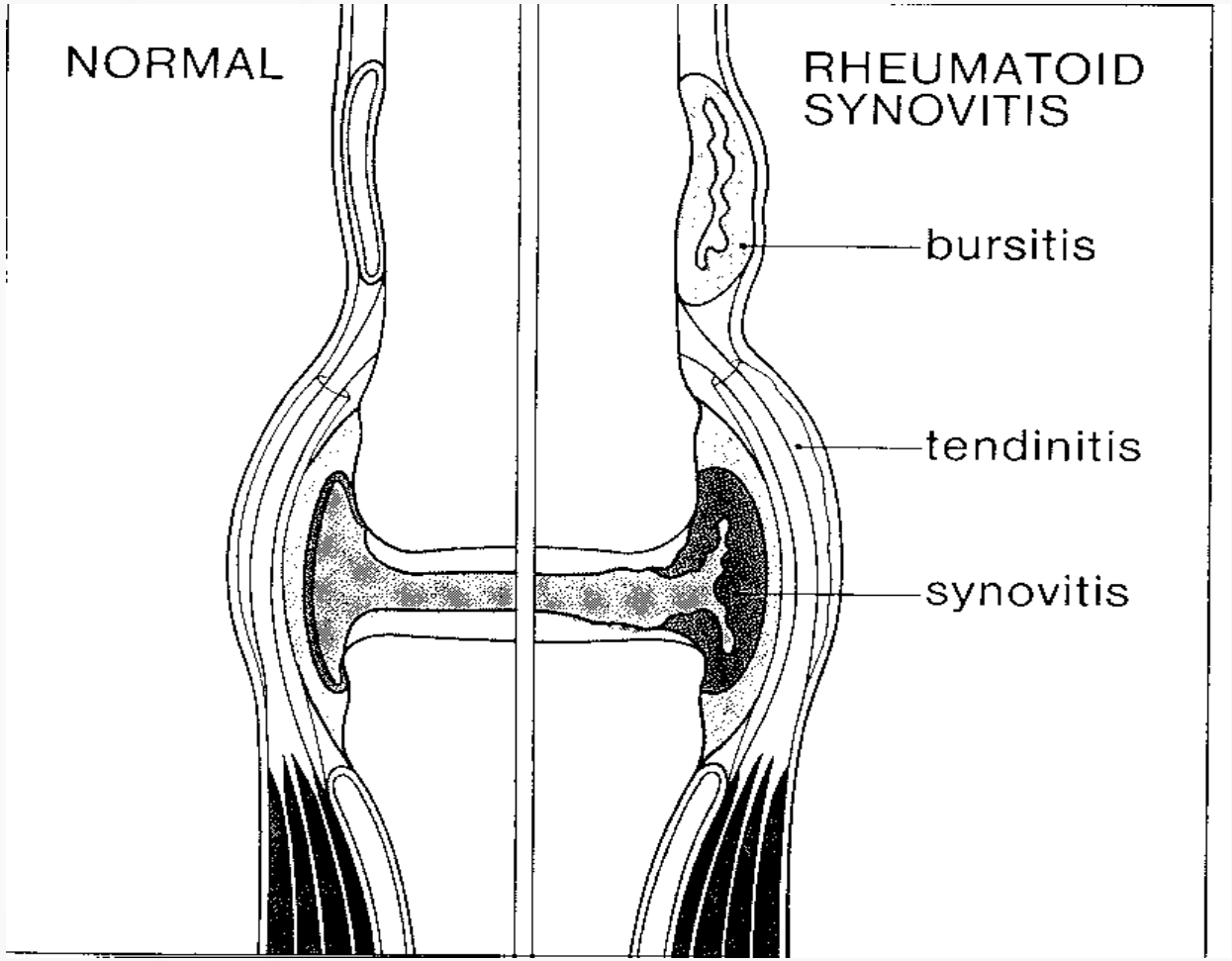
AR: Fattori ambientali

- **Fumo di sigaretta**
- **Asbesto**
- **Oli industriali**

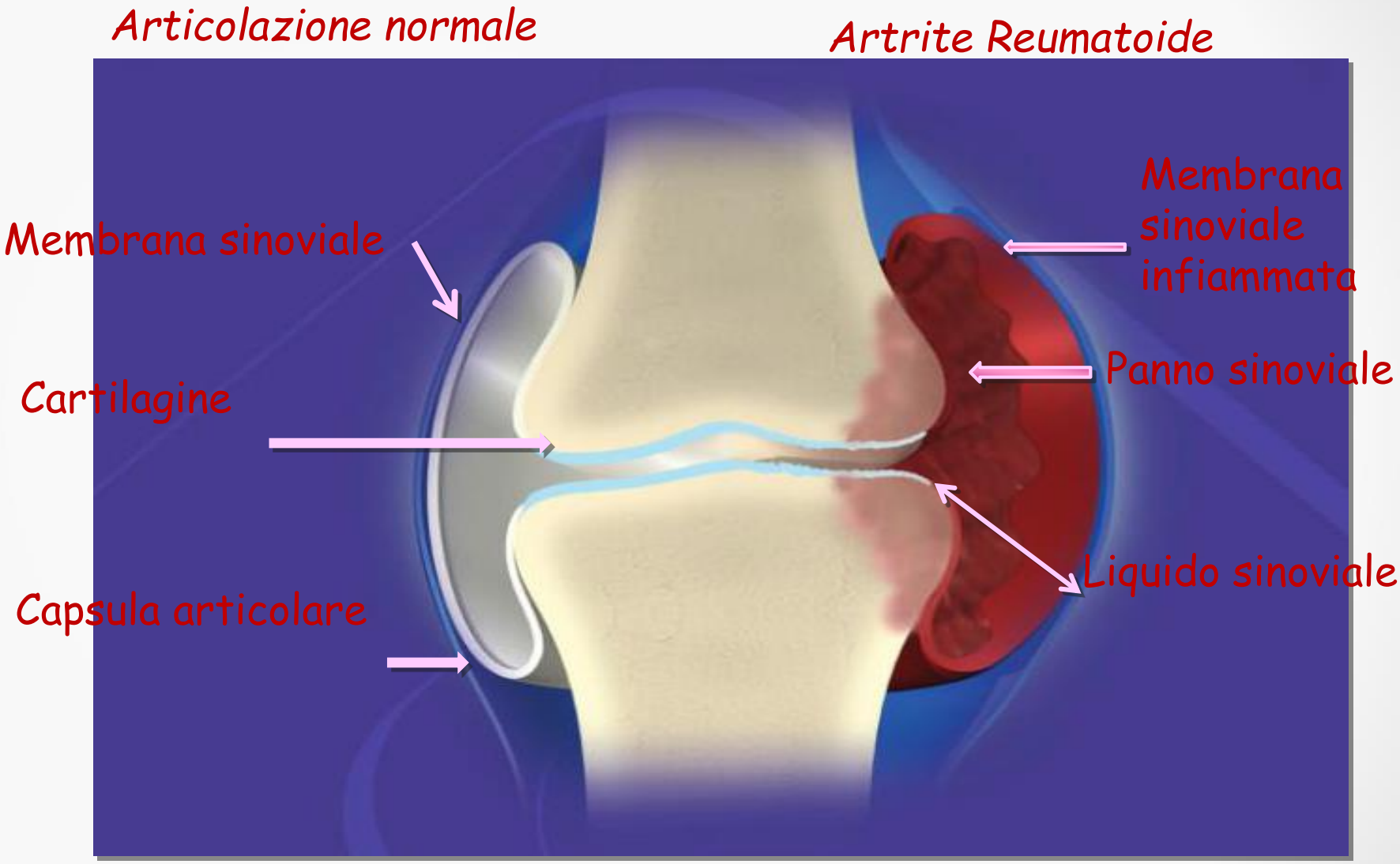
AR: Fattori Costituzionali

- **Sesso femminile**
- **Elevato peso alla nascita**
- **Nulliparità**
- **Obesità**

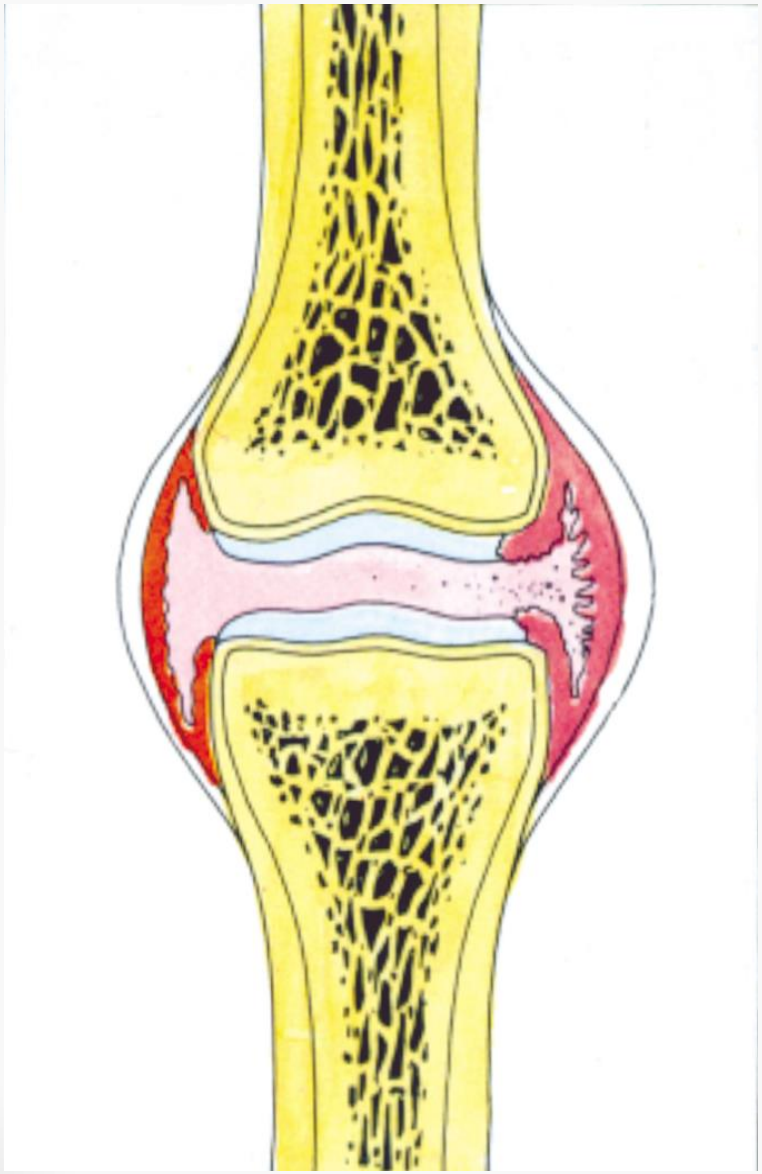
Artrite Reumatoide: Sinovite



L'Artrite Reumatoide: la sinovite

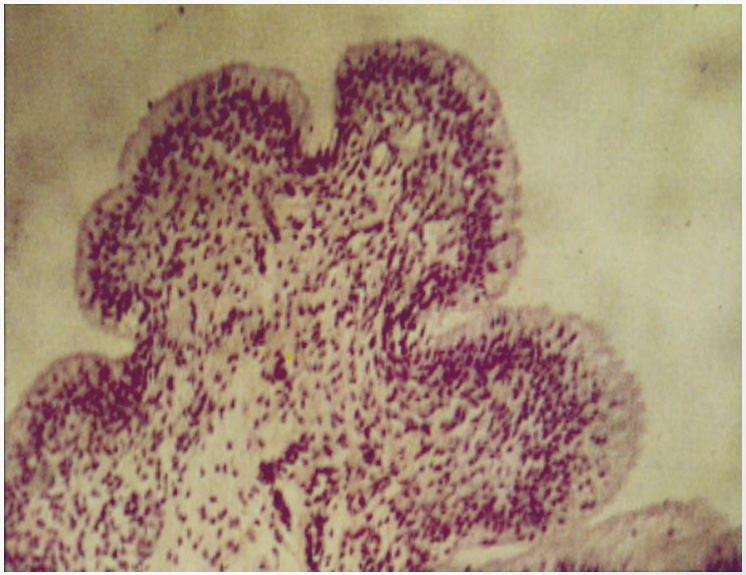


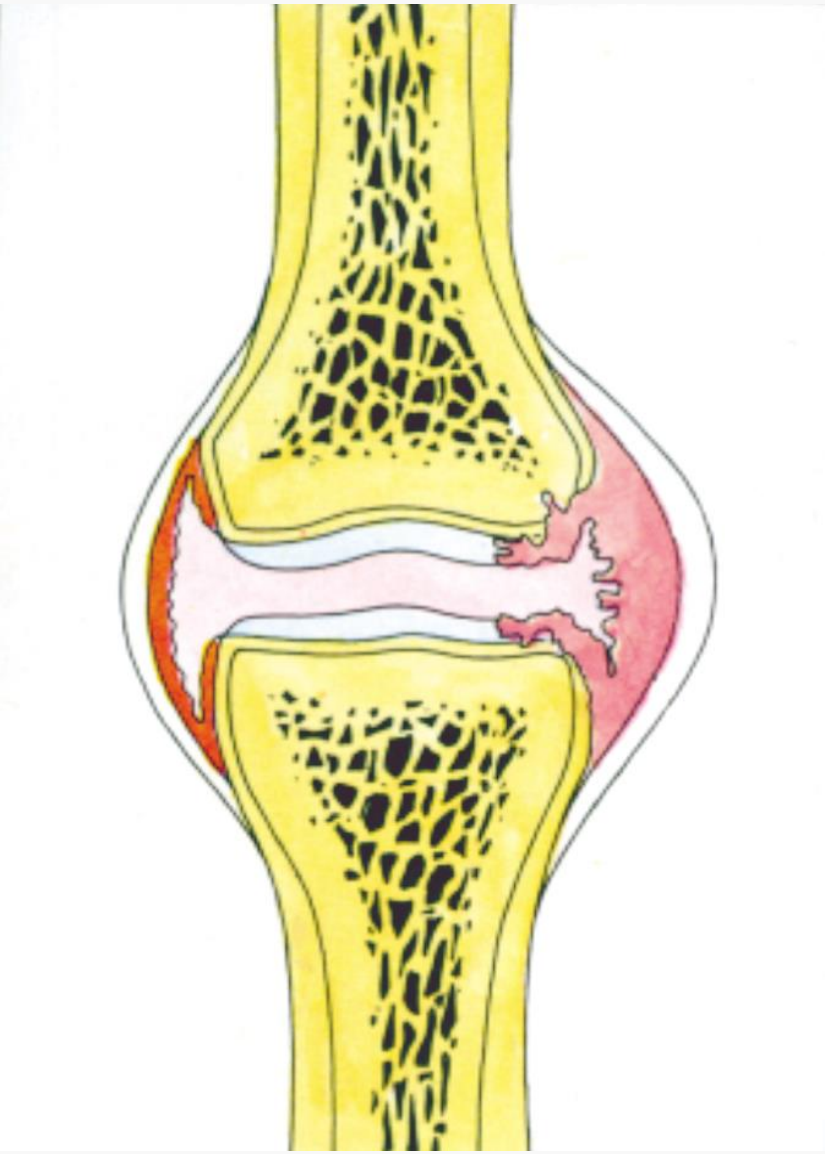
SVILUPPO DEL PANNO SINOVIALE



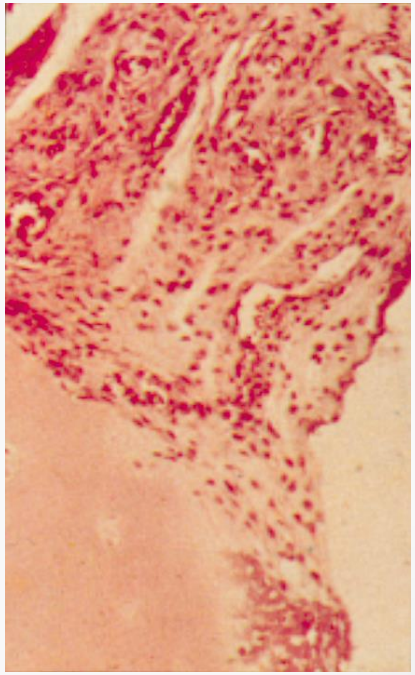
Fase essudativa proliferativa

Ipertrofia marcata dei villi, pluristratificazione del panno Sinoviale e infiltrato infiammatorio.

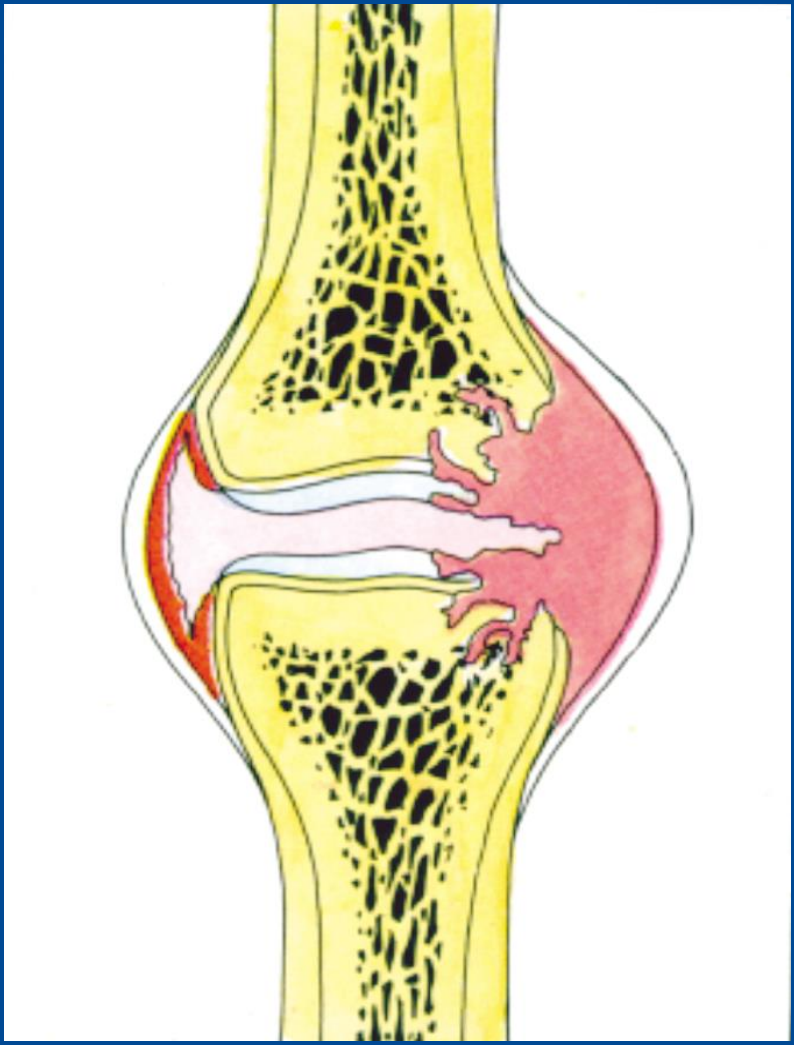




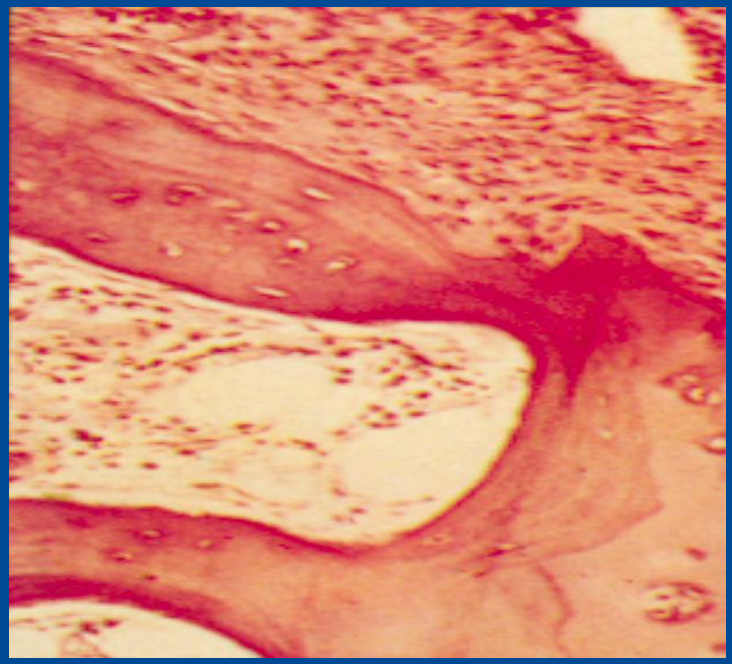
Fase di invasione della cartilagine



SVILUPPO DEL PANNO SINOVIALE



Fase di distruzione ossea



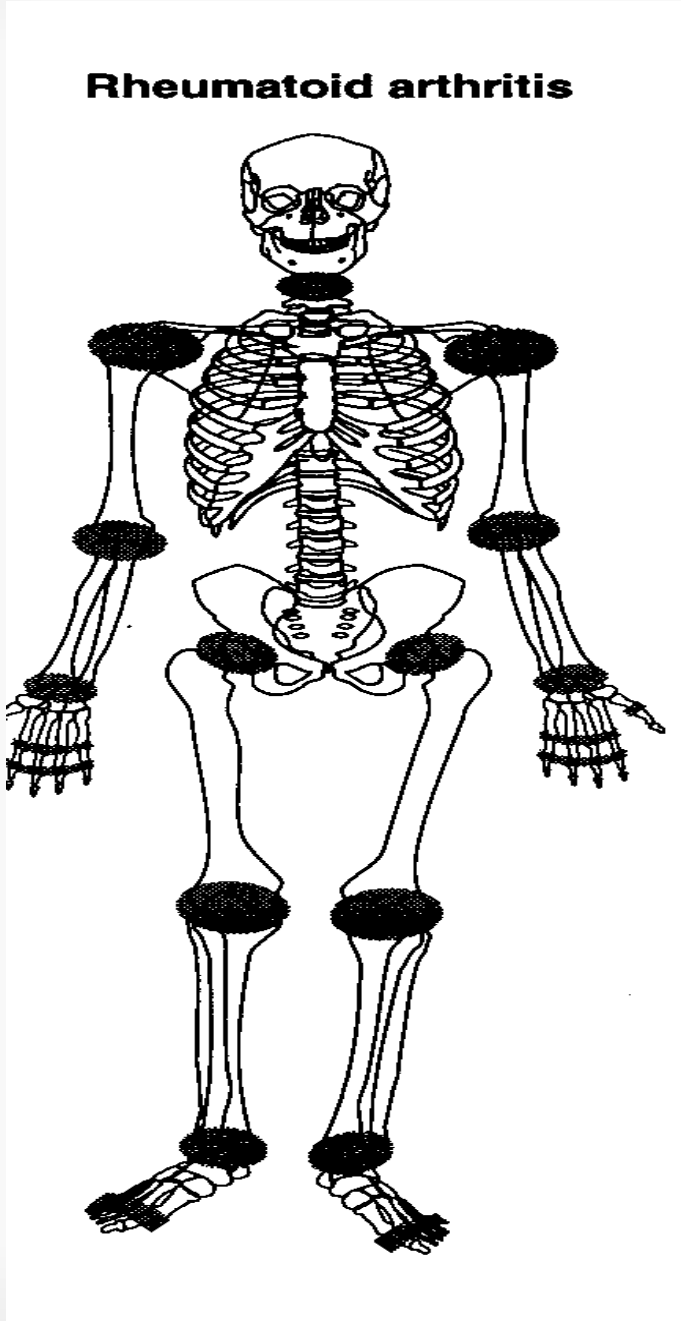
Il tessuto granulomatoso erode l'osso subcondrale

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

- Sintomi soggettivi
- Esame obiettivo
- Laboratorio
- Diagnostica per Immagini

ARTICOLAZIONI COLPITE NELL'AR

MCF, IPP	90 %
Polsi	80 %
Ginocchia	65 %
Spalle	65 %
Caviglie	50 %
Piedi	45%
Gomiti	40%
Anche	20 %

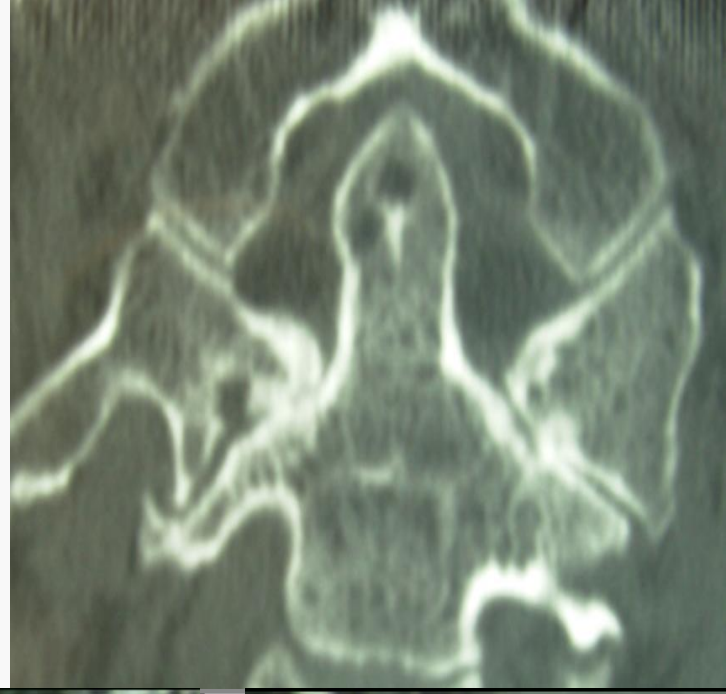


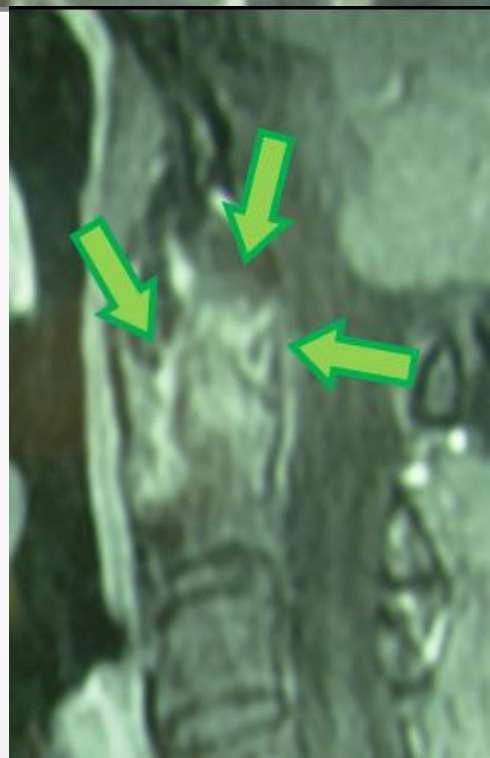
Articolazioni principalmente coinvolte nell'Artrite Reumatoide

Artrite Reumatoide: sedi difficili

Rachide cervicale

Raramente coinvolto (5%) ma coinvolgimento potenzialmente severo: sinovite dell'articolazione atlanto-odontoidea, che può portare a erosioni del dente dell'epistrofeo e a lassità del legamento trasverso del dente, con conseguente sublussazione posteriore e/o craniale del dente con compromissione midollare e sintomatologia neurologica quali parestesie fino alla tetraparesi spastica.





Modalità di esordio

- Poliarticolare simmetrico
- Mono-oligoarticolare
- Sistemico
- Palindromico
- Simile alla polimialgia reumatica

Modalità d'esordio

Poliartrite

- Distribuzione simmetrica
- Andamento centripeto
- Carattere aggiuntivo

Sintomi:
- dolore
- rigidità articolare
- debolezza e facile stancabilità

Segni:
- tumefazione articolare
- rossore
- calore
- limitazione funzionale

Modalità d’esordio

Mono-oligoarticolare

Possono essere coinvolte una o poche articolazioni

Modalità d’esordio

Sistemica

Le manifestazioni articolari sono accompagnate da sintomi sistemici quali febbre , astenia, perdita di peso , mialgie e rash cutanei

Modalità d'esordio

Palindromico

Episodi di dolore e tumefazione in una o due articolazioni che durano 2-3 giorni , si risolvono senza reliquati con un intervallo di tempo tra gli episodi variabile

Modalità d'esordio

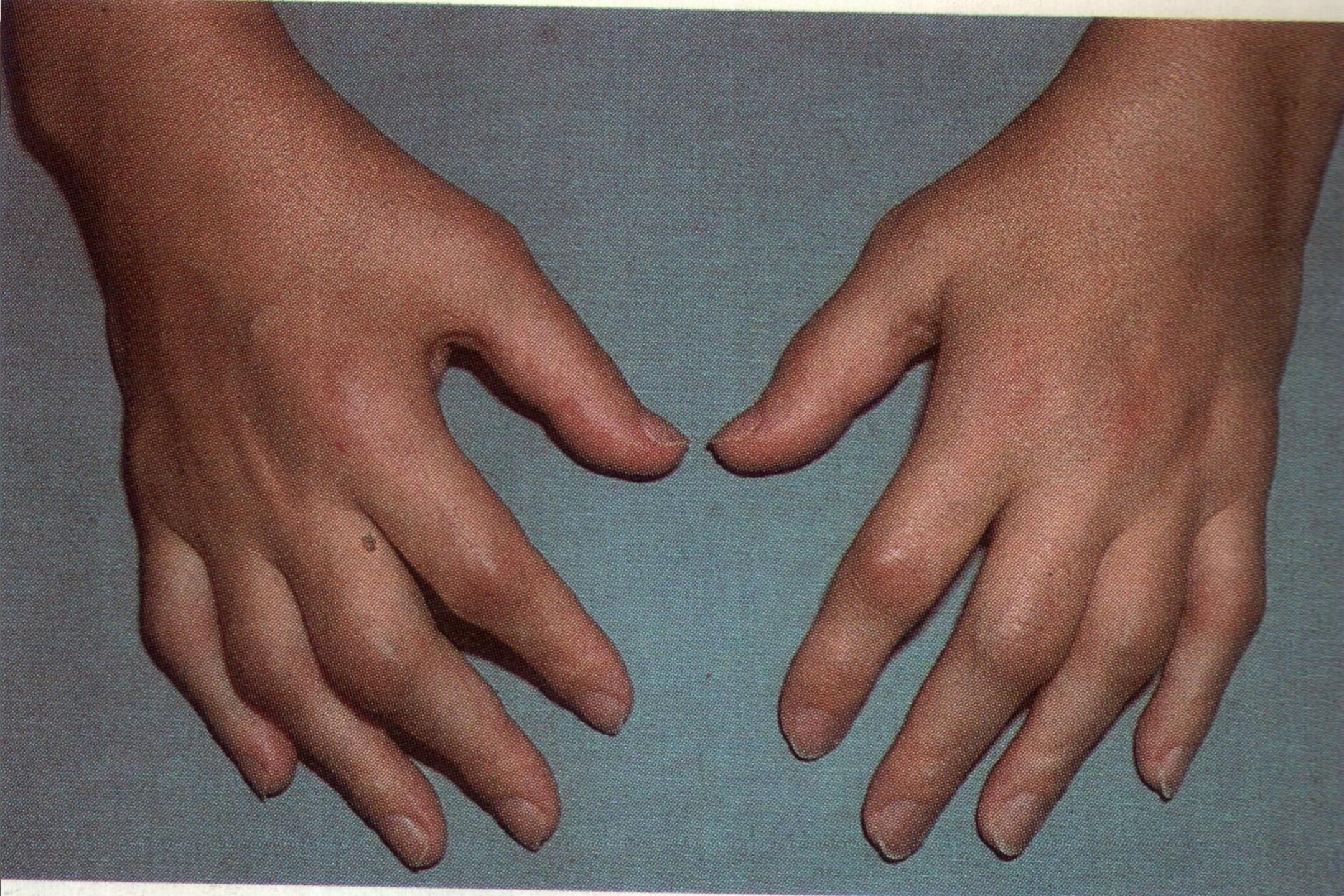
Simile alla Polimialgia Reumatica

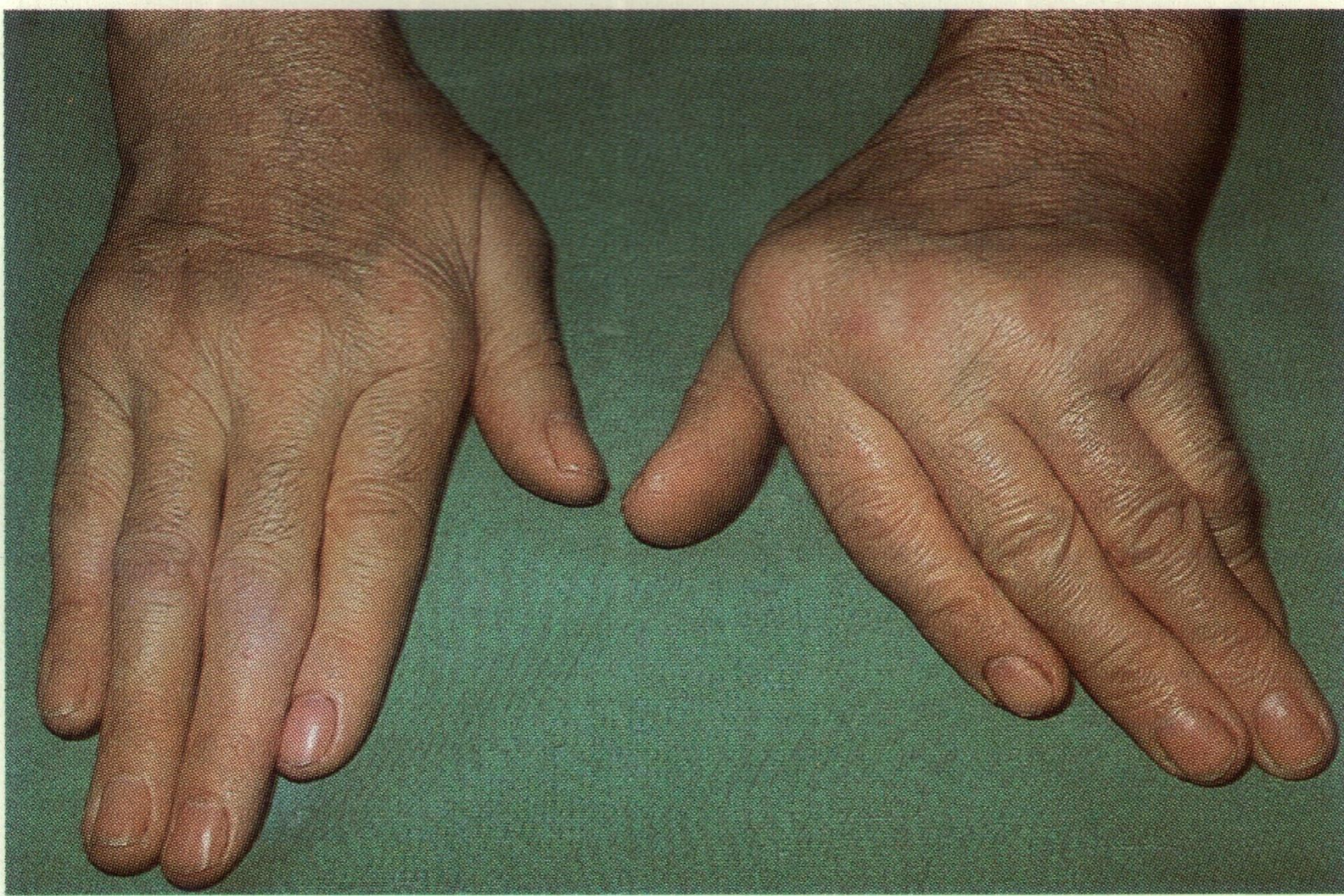
E' frequente nell'AR a esordio senile ed
è caratterizzata da manifestazioni del tutto simili alla polimialgia reumatica, con successiva comparsa di una franca artrite

Modalità d’esordio

Nelle fasi iniziali possono mancare o essere poco evidenti i classici sintomi articolari; acquistano maggiore importanza la dolorabilità suscitata dalla digitopressione o dalla mobilizzazione attiva o passiva dell’articolazione

INTERESSAMENTO SINOVITICO SIMMETRICO DELLE MCF

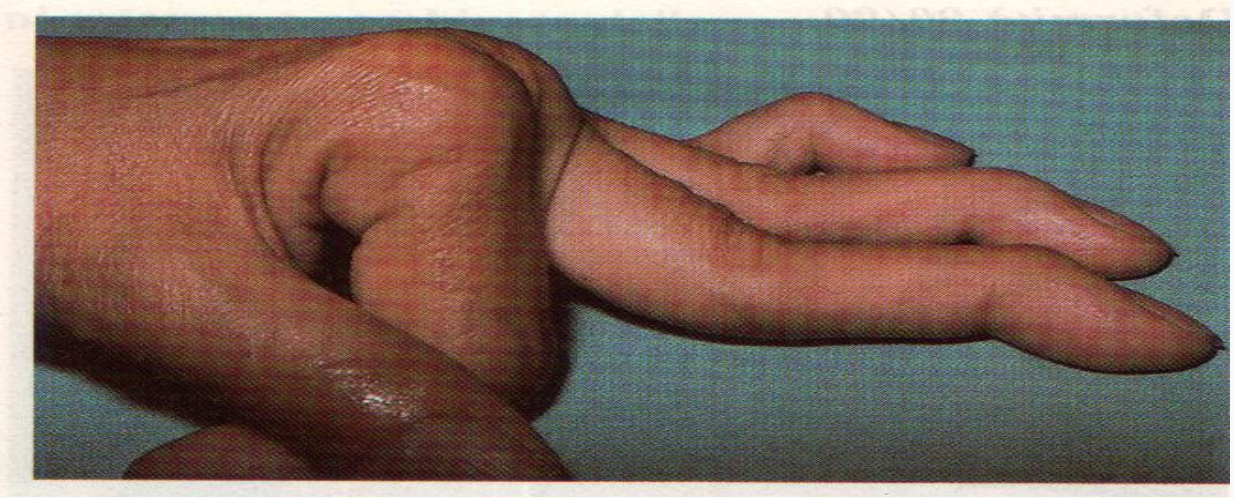


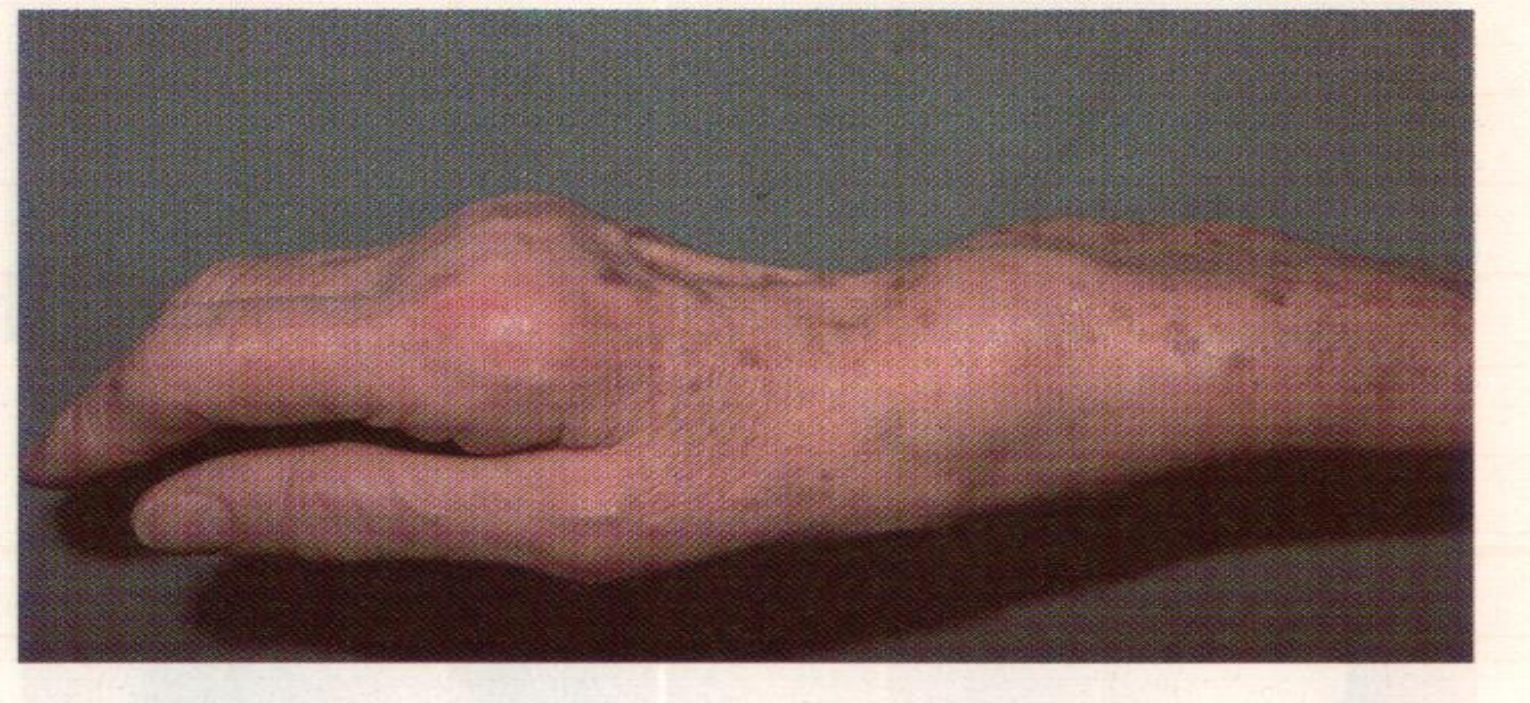


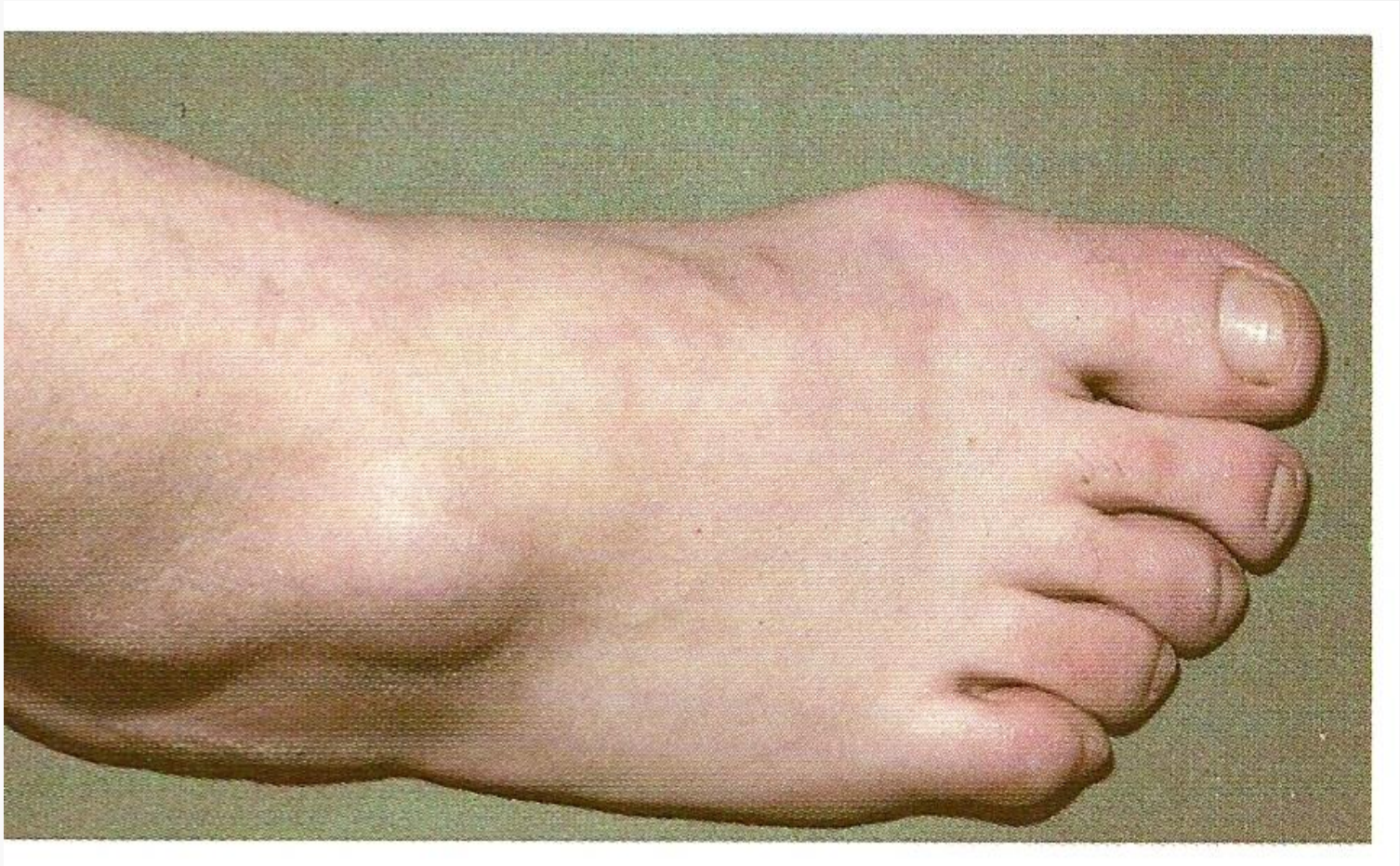
DEFORMITÀ AD OCCHIELLO

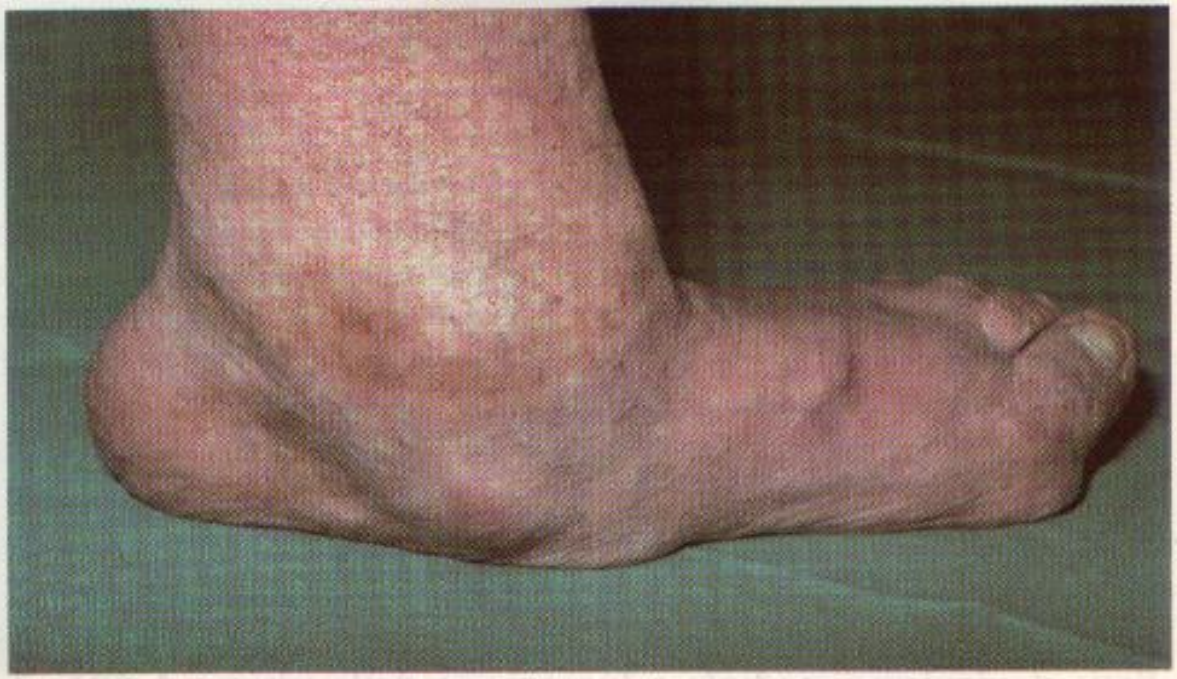
Evidente deformità ad occhiello del 3° dito:

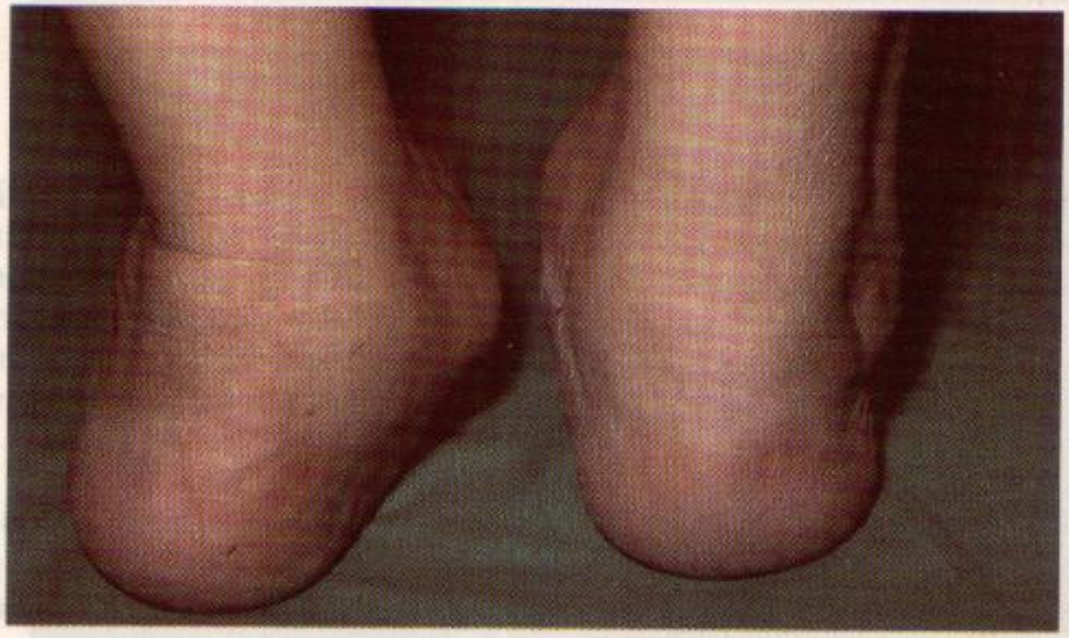
- ipertensione della MCF
- flessione dell'IFP
- iperestensione dell'IFD del dito affetto











Artrite Reumatoide

Manifestazioni periarticolari

TENOSINOVITI :

- **estensori delle dita**
- **estensore lungo del pollice**
- **flessori delle dita**
- **estensore ulnare e radiale del carpo**
- **flessore ulnare e radiale del carpo**
- **cuffia dei rotatori della spalla**
- **tendine tibiale posteriore**
- **tendine peroneale**
- **tendine achilleo**

BORSITI ⟹

- **olecranica**
- **sottoacromiale**
- **trocanterica**

Artrite Reumatoide: manifestazioni extraarticolari

L'AR, pur essendo una malattia a prevalente coinvolgimento articolare, è una malattia sistemica e può presentare diverse manifestazioni extrarticolari, che condizionano una prognosi più severa della malattia.

Artrite Reumatoide: manifestazioni extrarticolari

Noduli reumatoidi

-15-20% dei pazienti, soprattutto di sesso maschile e FR positivi; si manifestano in genere a livello sottocutaneo sulle superfici estensorie o sottoposte a maggiore pressione, in corrispondenza delle prominenze ossee o iuxta-articolari (es. gomiti, avambracci, sacro, dita, tendine di Achille, nuca)

-Sono di consistenza duro-elastica e adesi ai tessuti sottostanti

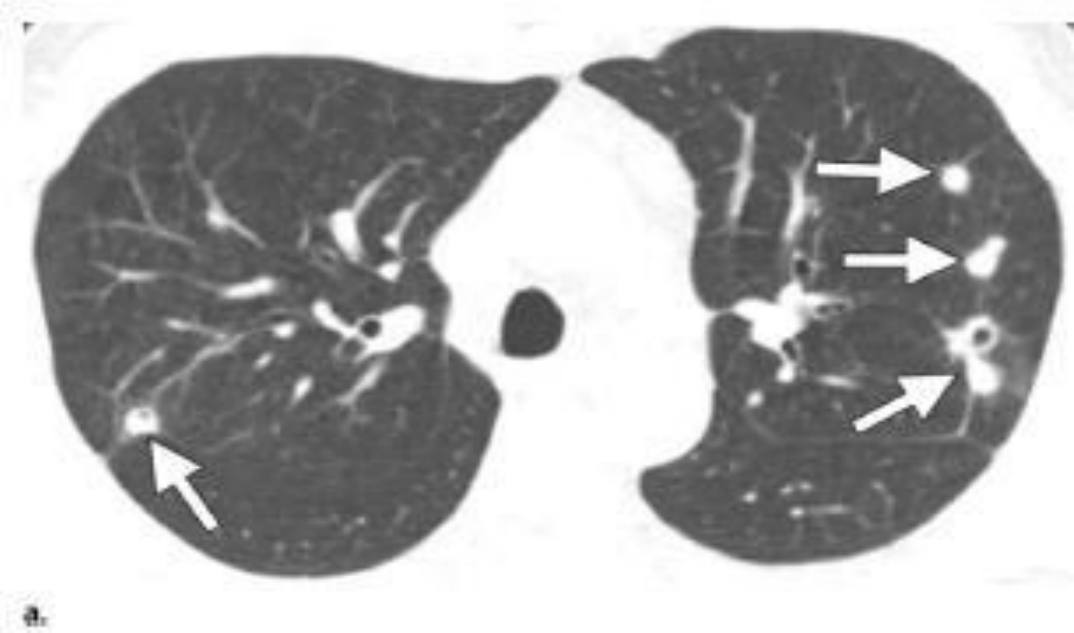
-Generalmente asintomatici, se presenti lungo il decorso dei tendini ne possono provocare la rottura

Artrite Reumatoide: manifestazioni extrarticolari

Noduli reumatoidi

A volte si possono localizzare in altre sedi, in particolare:
-Polmoni: possono essere singoli o multipli da pochi mm a 6-8 cm di diametro generalmente asintomatici, raramente vanno incontro a escavazione (con eventuale fistola bronco-pleurica) diagnosi differenziale con processi infettivi o neoplastici

-Corde vocali
-Sclere
-Endocardio
-Membrana sinoviale



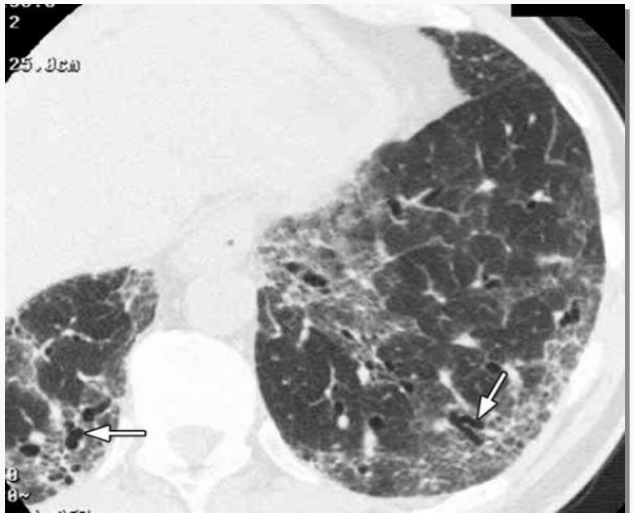
Artrite Reumatoide: manifestazioni extraarticolari

Interessamento polmonare

-Pleurite (spesso asintomatica)

-Interstiziopatia polmonare 10% circa dei pazienti, evoluzione in fibrosi

-Bronchiolite obliterante (BOOP)



Artrite Reumatoide: manifestazioni extrarticolari

Impegno oculare

Cheratocongiuntivite secca
Episclerite
Sclerite

Artrite Reumatoide: manifestazioni extrarticolari

Impegno renale
-Nefrite mesangiale (rara)
-complicanze da farmaci (es. nefrite interstiziale da FANS)

Impegno neurologico
-polineuropatia (da vasculite dei vasa nervorum)
-mononeurite multipla di tipo misto sensitivo-motorio (da vasculite necrotizzante)
-sindrome del tunnel carpale

Impegno muscolare
-astenia da ipotrofia muscolare
-miopatia da steroide

Artrite Reumatoide: manifestazioni extraarticolari

Vasculite

-cutanea (porpora palpabile, arterite distale, ulcere cutanee)

Osteoporosi

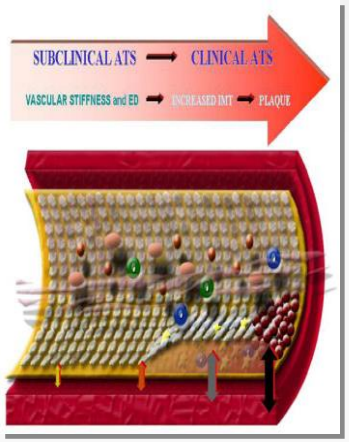
- Iuxtarticolare
- Generalizzata, in genere da steroidi o ridotta attività fisica

-

Artrite Reumatoide: manifestazioni extrarticolari

Interessamento cardiaco

- pericardite
- miocardite granulomatosa
- amiloidosi cardiaca



Aterosclerosi accelerata con aumento del rischio cardiovascolare

- pazienti con AR hanno un rischio CV 2 volte superiore alla popolazione normale

IL LABORATORIO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

IL LABORATORIO NELL'AR

↑ PCR

↑ VES

ANEMIA

IPERGAMMAGLOBULINEMIA

-FATTORE REUMATOIDE

-ANTICORPI ANTIPEPTIDE CIRTRULLINATO

Laboratorio

VES

Il 60-70% dell'incremento della VES è legato all'incrementata produzione di fibrinogeno da parte del fegato, in risposta a citochine quali TNFa, IL-6, IL-1

L'aumento della VES avviene lentamente dopo lo stimolo citochinico e raggiunge il massimo dopo 7-10 giorni

(Van der Heijde DMFM et al Ann Rheum Dis 1990)

Laboratorio

PCR

La concentrazione della PCR (mg/l) aumenta entro 4 ore, raggiungendo il picco a 24-72 ore; ritorna rapidamente alla normalità con la risoluzione del processo infiammatorio

(***Volkanis JE. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001***)

Laboratorio
il Fattore Reumatoide

Condizione		Frequenza del FR (%)
Età>60 anni		5-25
Infezioni	Endocardite infettiva	25-50
	Epatite B o C	20-75
	Tubercolosi	8
	Sifilide	>13
	Malattie parassitarie	20-90
	Lebbra	5-58
	Infezioni virali	15-65
Malattie polmonari	Sarcoidosi	3-33
	Fibrosi polmonare idiopatica	10-50
	Silicosi	30-50
	Asbestosi	30
Miscellanea	Cirrosi biliare primitiva	45-70
	Neoplasie	5-25

Laboratorio

il Fattore Reumatoide

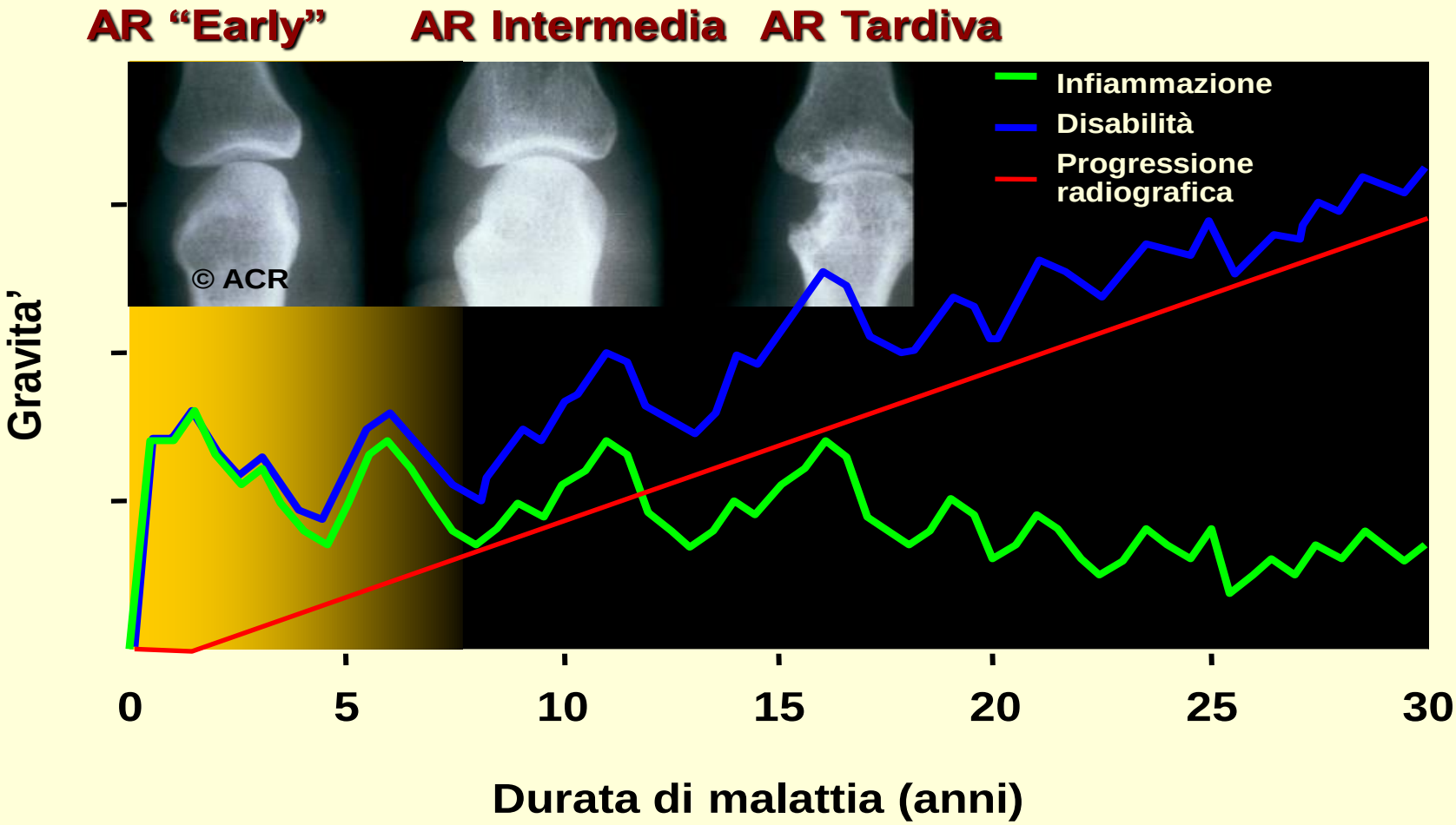
La sua presenza si correla ad una prognosi radiografica più severa. Molti studi hanno dimostrato che la presenza del Fattore Reumatoide IgM all'esordio si associa ad una rapida evoluzione del danno radiografico.

La presenza del FR può precedere di anni l'esordio di AR

Esami Strumentali

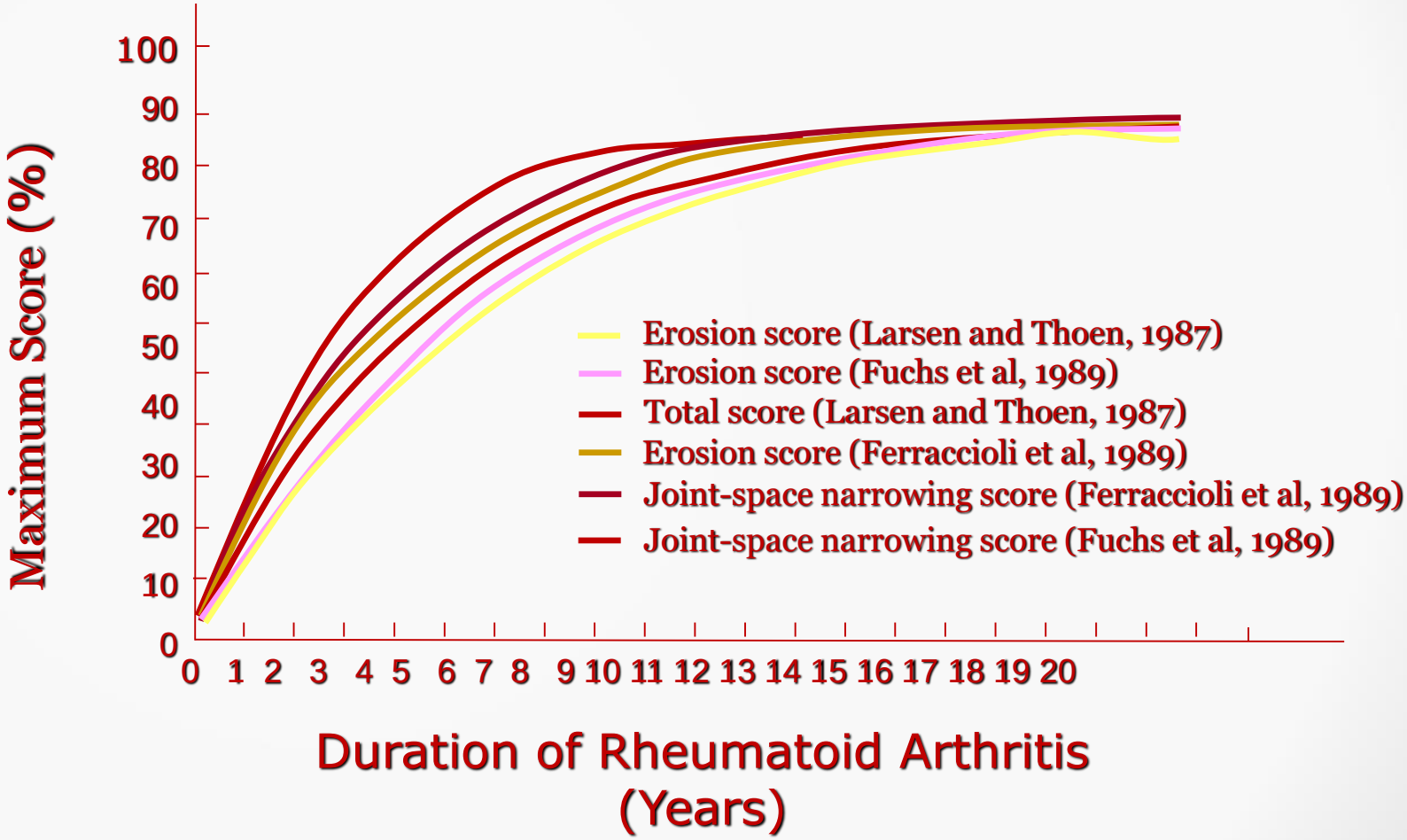
- **Rx**
- **Ecografia articolare**
- **RMN**

Storia naturale dell'AR



Graph: Adapted from Kirwan JR. J Rheumatol. 2001;28:881-886.
Photo: Copyright © American College of Rheumatology.

Progressione radiologica nell'artrite reumatoide

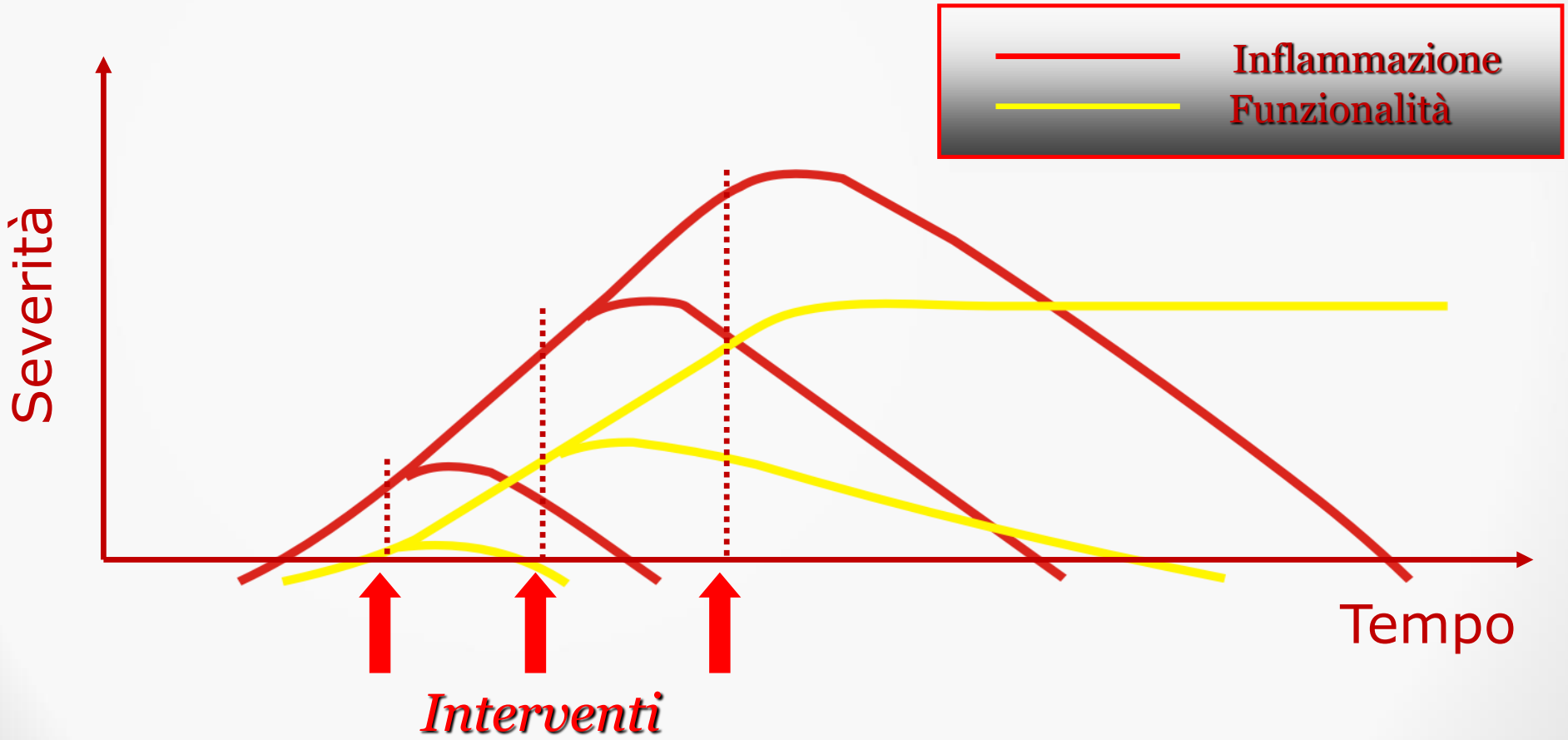


Fuchs HA, Pincus T, et al. *J Rheumatol* 1992;19:1655.

- I pazienti di AR hanno erosioni precoci in:
    - circa il 40% entro i 6 mesi
    - circa il 60% entro 1 anno
    - più del 70% entro 2 anni
- Le erosioni rappresentano un danno strutturale permanente
- Il danno articolare può progredire rapidamente

La prevenzione del danno nelle fasi precoci di malattia significa preservare nel paziente il danno articolare

Trattamento precoce dell' AR ed obiettivo di prevenzione a lungo termine della disabilità



Ahmed K, Emery P, Challenge in RA, 1999

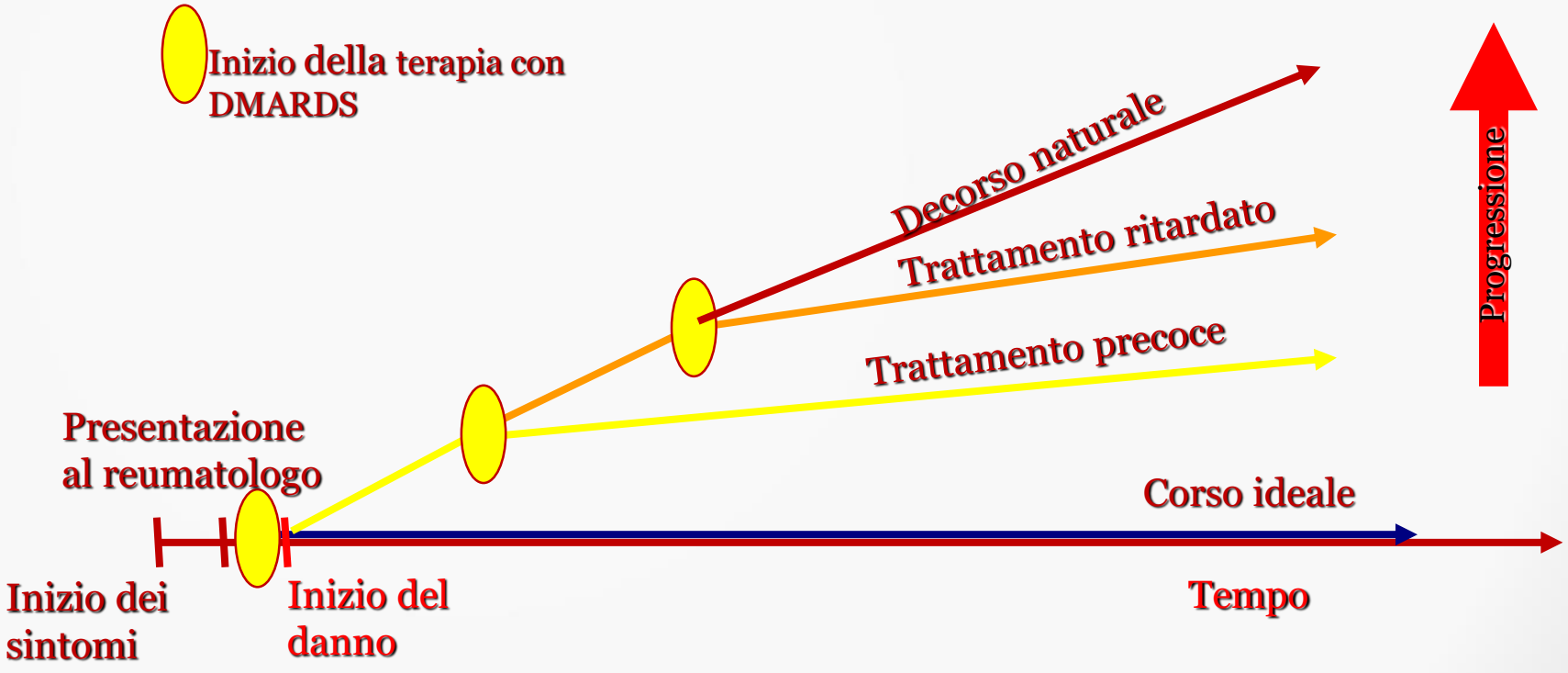
La finestra di opportunità

- I dati disponibili riguardo il trattamento precoce ed aggressivo suggerisono che esiste una “finestra di opportunità”, nella fase precoce del processo di malattia

- La diagnosi precoce ed il trattamento precoce con fornisce l’unica opportunità di cambiare il corso dell’ AR

Kalden JR Ann Rheum Dis 2004

Alterare il corso dell'AR



Scott DL. Lancet 2010;376:1094-108

Early Arthritis

Red Flags per il sospetto diagnostico di Artrite Reumatoide Precoce

- ≥ 3 articolazioni tumefatte persistenti da più di 12 settimane
- coinvolgimento delle articolazioni MTF/MCF
- Rigidità mattutina ≥ 30 minuti

Criteri di P. Emery e Visser H. 2002

Nuovi criteri classificativi Artrite Reumatoide ACR/EULAR 2010

Settembre 2010

Nuovo concetto di AR !

Aletaha et al, Ann Rheum Dis 2010;69:1580–1588

Criteria

EDITOR'S CHOICE

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

Daniel Aletaha,[1] Tuhina Neogi,[2] Alan J Silman,[3] Julia Funovits,[1] David T Felson,[2] Clifton O Bingham III,[4] Neal S Birnbaum,[5] Gerd R Burmester,[6] Vivian P Bykerk,[7] Marc D Cohen,[8] Bernard Combe,[9] Karen H Costenbader,[10] Maxime Dougados,[11] Paul Emery,[12] Gianfranco Ferraccioli,[13] Johanna MW Hazes,[14] Kathryn Hobbs,[15] Tom WJ Huizinga,[16] Arthur Kavanaugh,[17] Jonathan Kay,[18] Tore K Kvien,[19] Timothy Laing,[20] Philip Mease,[21] Henri A Ménard,[22] Larry W Moreland,[23] Raymond L Naden,[24] Theodore Pincus,[25] Josef S Smolen,[1] Ewa Stanislawska-Biernat,[26] Deborah Symmons,[27] Paul P Tak,[28] Katherine S Upchurch,[18] Jiří Vencovský,[29] Frederick Wolfe,[30] Gillian Hawker,[31]

For numbered affiliations see end of article

Correspondence to
Dr Alan J Silman, Arthritis Research UK, Copeman House, Chesterfield S41 7TD, UK; a.silman@arthritisresearchuk.org.

Accepted 28 June 2010

This article is published simultaneously in the September 2010 issue of *Arthritis & Rheumatism*.

Supported by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism.

ABSTRACT

Objective The 1987 American College of Rheumatology (ACR; formerly the American Rheumatism Association) classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) have been criticised for their lack of sensitivity in early disease. This work was undertaken to develop new classification criteria for RA.

Methods A joint working group from the ACR and the European League Against Rheumatism developed, in three phases, a new approach to classifying RA. The work focused on identifying, among patients newly presenting with undifferentiated inflammatory synovitis, factors that best discriminated between those who were and those who were not at high risk for persistent and/or erosive disease—this being the appropriate current paradigm underlying the disease construct 'RA'.

Results In the new criteria set, classification as 'definite RA' is based on the confirmed presence of synovitis in at least one joint, absence of an alternative diagnosis better explaining the synovitis, and achievement of a total score of 6 or greater (of a possible 10) from the individual scores in four domains: number and site of involved joints (range 0–5), serological abnormality (range 0–3), elevated acute-phase response (range 0–1) and symptom duration (two levels; range 0–1).

Conclusion This new classification system redefines the current paradigm of RA by focusing on features at earlier stages of disease that are associated with persistent and/or erosive disease, rather than defining the disease by its late-stage features. This will refocus attention on the important need for earlier diagnosis and institution of effective disease-suppressing therapy to prevent or minimise the occurrence of the undesirable sequelae that currently comprise the paradigm underlying the disease construct 'RA'.

- This criteria set has been approved by the American College of Rheumatology (ACR) Board of Directors and the European League Against Rheumatism (EULAR) Executive Committee.
- This signifies that the criteria set has been quantitatively validated using patient data, and it has undergone validation based on an external data set.
- All ACR/EULARapproved criteria sets are expected to undergo intermittent updates.
- The American College of Rheumatology is an independent, professional, medical and scientific society which does not guarantee, warrant, or endorse any commercial product or service.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterised by joint swelling, joint tenderness and destruction of synovial joints, leading to severe disability and premature mortality.[1–5] Given the presence of autoantibodies, such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) (tested as anti-cyclic citrullinated peptide), which can precede the clinical manifestation of RA by many years,[6–9] RA is considered an autoimmune disease.[10 11] Autoimmunity and the overall systemic and articular inflammatory load drive the destructive progression of the disease. However, although structural changes, which can be visualised by conventional radiography or other imaging techniques, best distinguish RA from other arthritic disorders,[12] joint damage is rarely apparent in the very early stages of disease, but rather accumulates consistently over time.[13–16]

Over the last decade, the optimal use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), in particular the anchor DMARD methotrexate,[17–19] and the availability of new biological agents,[11 20] have dramatically enhanced the success of RA management. Moreover, it has been recognised that early therapeutic intervention improves clinical outcomes and reduces the accrual of joint damage and disability.[21–28] Undoubtedly, treating patients at a stage at which evolution of joint destruction can still be prevented would be ideal. However, at

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

Ridefiniti i paradigmi della AR

- Maggior attenzione alle note precoci della malattia associate al danno persistente e/o malattia erosiva
- Confermata necessità di una terapia precoce anche in forme di artrite indifferenziat per prevenire evoluzione malattia

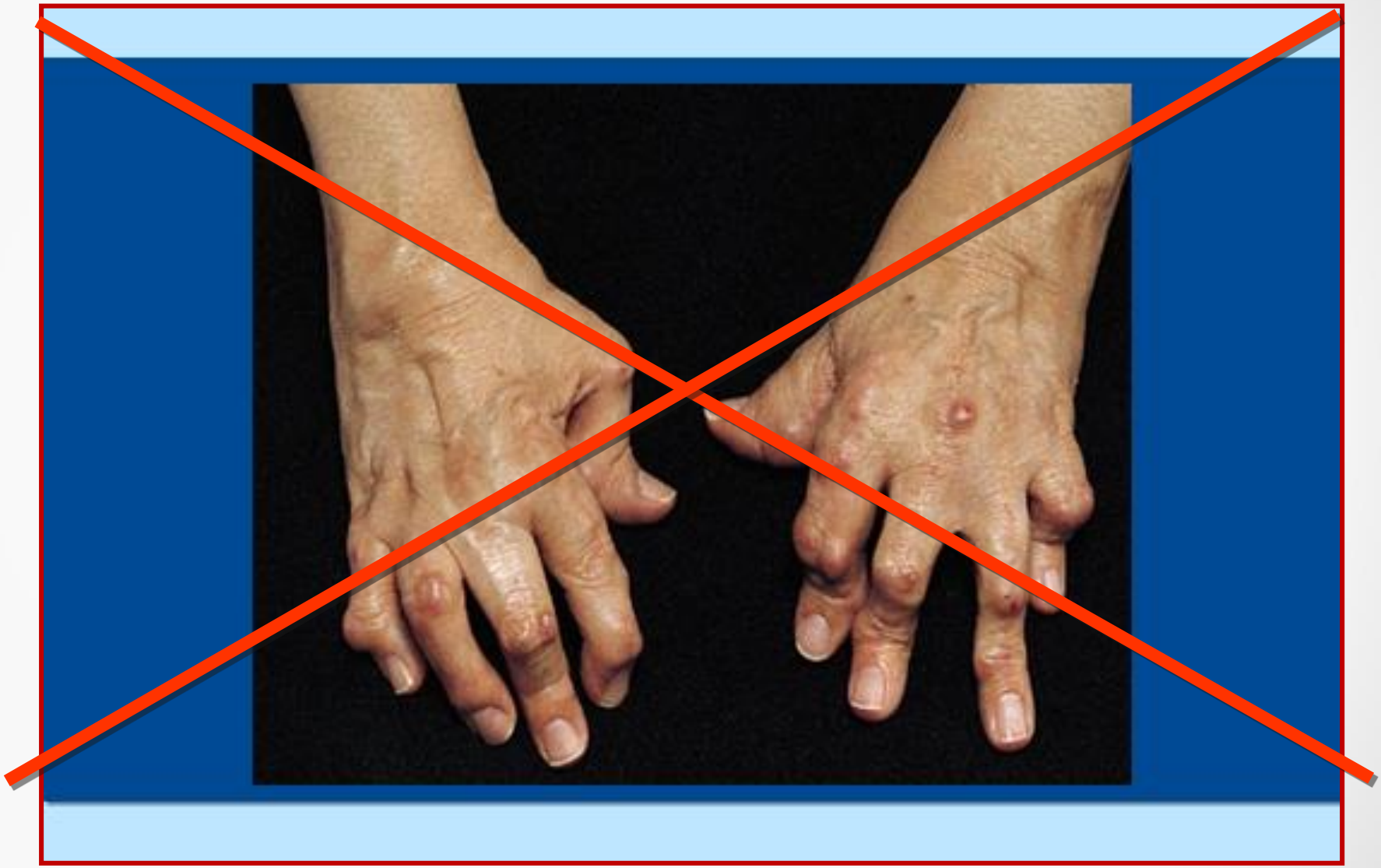
Aletaha et al, Ann Rheum Dis 2010;69:1580–1588

CRITERI CLASSIFICATIVI per AR (algoritmo a punteggio: sommare lo score delle categorie A-D)	**SCORE**
A. Coinvolgimento articolare	
• 1 grandi articolazioni	**0**
• 2-10 grandi articolazioni	**1**
• 1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	**2**
• 4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	**3**
• >10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)	**5**
B. Sierologia (è necessario almeno 1 test per la classificazione)	
• FR negativo e ACPA negativi	**0**
• FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	**2**
• FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	**3**
C. Reattanti di fase acuta (è necessario almeno 1 test per la classificazione)	
• PCR normale e VES normale	**0**
• PCR elevata o VES elevata	**1**
D. Durata dei sintomi	
• 6 settimane	**0**
• ≥6 settimane	**1**

per classificare un paziente come affetto da AR definita è necessario un punteggio totale ≥6

Sciré CA, Caporali R. Reumatismo 2010; 62(3):159-162

Artrite Reumatoide: il passato



GRAZIE