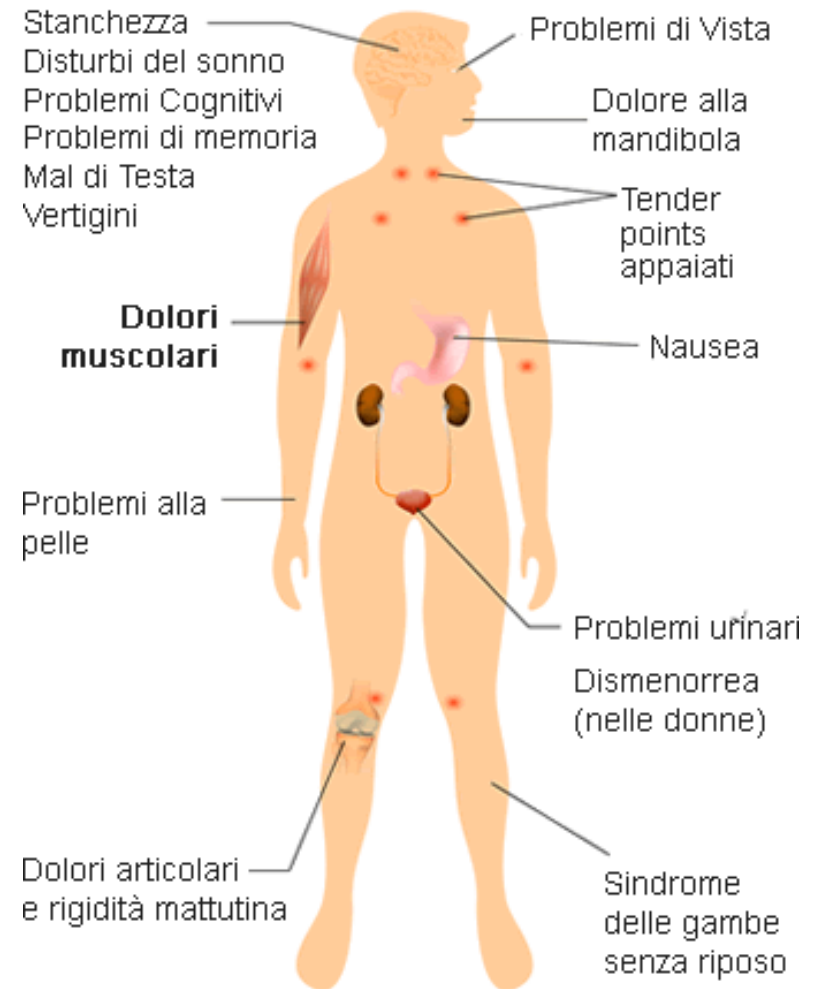


# Fisiopatologia muscolo-scheletrica



## Segni e Sintomi della Fibromialgia



**Maurizio Romano, PhD**  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
Via A. Valerio, 28  
Tel: 040-3757316  
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

# Malattie Reumatiche

- **Malattie reumatiche o reumatismi:** condizioni morbose che causano disturbi a carico dell'apparato locomotore ed in generale dei tessuti di sostegno (connettivi).
- Le Patologie reumatiche interessano:
  - ❖ **Articolazioni**
  - ❖ **Ossa**
  - ❖ **Muscoli**
  - ❖ **Organi**
  - ❖ **Tessuti**
- Divise in:
  - ❖ **infiammatorie**
  - ❖ **degenerative**
  - ❖ **metaboliche**
  - ❖ **extra-articolari**
- Sono caratterizzate tutte da una sindrome dolorosa



## Classificazione delle malattie osteo-articolari e dei tessuti connettivi

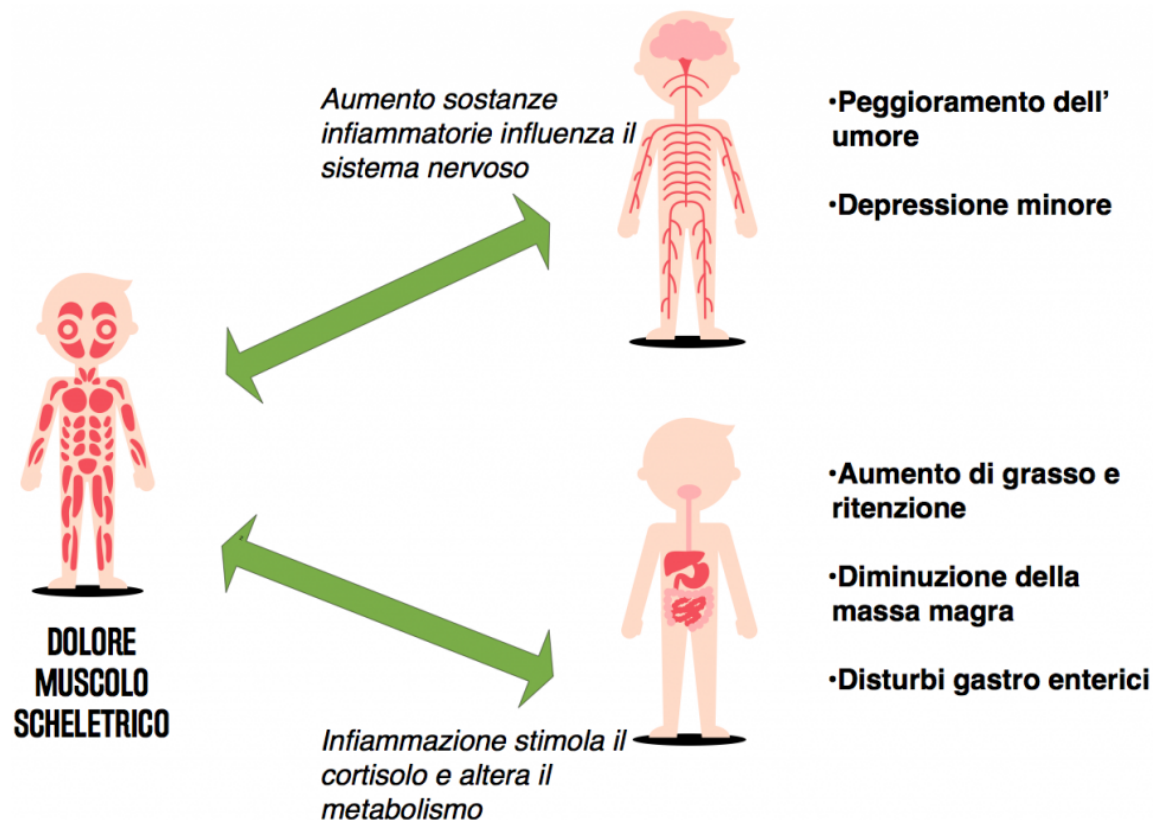
1. ARTRITI PRIMARIE E SPONDILO-ENTESOARTRITI
2. CONNETTIVITI E VASCULITI
3. ARTRITI DA AGENTI INFETTIVI
4. ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI E DISMETABOLICHE
5. ARTROSI (OSTEOARTROSI)
6. AFFEZIONI DOLOROSE NON TRAUMATICHE DEL RACHIDE
7. REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI
8. SINDROMI NEUROLOGICHE NEUROVASCOLARI E PSICHICHE
9. MALATTIE DELL'OSSO
10. MALATTIE CONGENITE DEL CONNETTIVO
11. NEOPLASIE E SINDROMI CORRELATE
12. ALTRE MALATTIE CON MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE
13. MISCELLANEA

SIR (Società Italiana di Reumatologia)

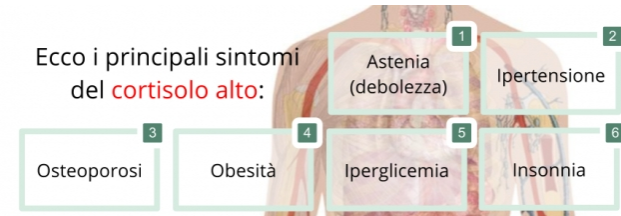
<b>Artrosi</b>	<b>69.2 %</b>
<b>Reumatismi extra-articolari</b>	<b>12.42</b>
<b>Spondilite anchilosante</b>	<b>8.52</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>5.52</b>
<b>Gotta</b>	<b>1.95</b>
<b>Connettiviti</b>	<b>0.6</b>
<b>Reumatismo art. acuto</b>	<b>0.01</b>
<b>Tendiniti, borsiti, fibromialgia</b>	<b>1.8</b>

# Fisiopatologia del dolore muscolo-scheletrico

- **Infiemmazione:** Il danno causa aumento di citochine e mediatori pro-infiammatori nei tessuti affetti ed a livello sistemico.
- **Degradazione tissutale:** aumento dei mediatori dell'infiammazione => aumento delle metalloproteinasi di matrice abbassando la tolleranza tissutale al carico e portando verso maggior danno e maggior dolore.
- **DOLORE e IPOSENSIBILITA':** sostanza P, Calcitonin Gene Related P eptide (CGRP), e N-Metil-D-Aspartato (NMDA) sono elevati nei tendini, nelle radici dorsali e nelle corna dorsali del midollo spinale. Aumentati livelli di neurotrasmettitori, mediatori infiammatori e citochine, causa sensibilizzazione dei nocicettori periferici o amplificazione centrale del dolore. Iposensibilità da compressione nervosa da fibrosi.
- **FIBROSI:** L'infiammazione può indurre cicatrizzazione fibrotica => riduce la possibilità dello scivolamento dei tessuti durante il movimento => danni da stiramento ed a maggior dolore.



Ecco i principali sintomi del **cortisolo alto**:



# Tipi di dolore in Reumatologia

**Meccanico**: presente prevalentemente al carico, peggiora con attività fisica e trae beneficio dal riposo; può essere associato a rigidità mattutina che si protrae però per pochi minuti.

**=>>> caratteristico dell'artrosi.**

**Infiammatorio**: presente soprattutto la notte ed al mattino, è associato ad una rigidità mattutina superiore alla mezz'ora, trae beneficio dall'attività fisica moderata; quando il paziente si ferma, per periodi più o meno prolungati, alla ripresa delle attività, si associa a rigidità e impaccio motorio.

**=>>> caratteristico delle differenti forme di artrite**

**Fibromialgico**: diffuso, costante, aggravato da fattori ambientali e da stress. Spesso associato a facile affaticabilità.

# Articolazioni

- **Articolazioni:** zone in cui due o più ossa entrano in contatto tra di loro.
- La maggior parte delle articolazioni rientra nella categoria delle “diartrosi”, giunture mobili caratterizzate da una struttura anatomica particolare. Sono costituite da diversi elementi: le superfici articolari di due ossa; lo strato di tessuto cartilagineo; la capsula articolare; la cavità articolare; la membrana sinoviale; la sinovia ed i legamenti intrinseci.



## CARTILAGINI ARTICOLARI

- I capi articolari sono rivestiti da uno strato di cartilagine articolare e' soffice, compressibile, estensibile e deformabile: riveste i capi articolari ed ha funzione di ammortizzatore

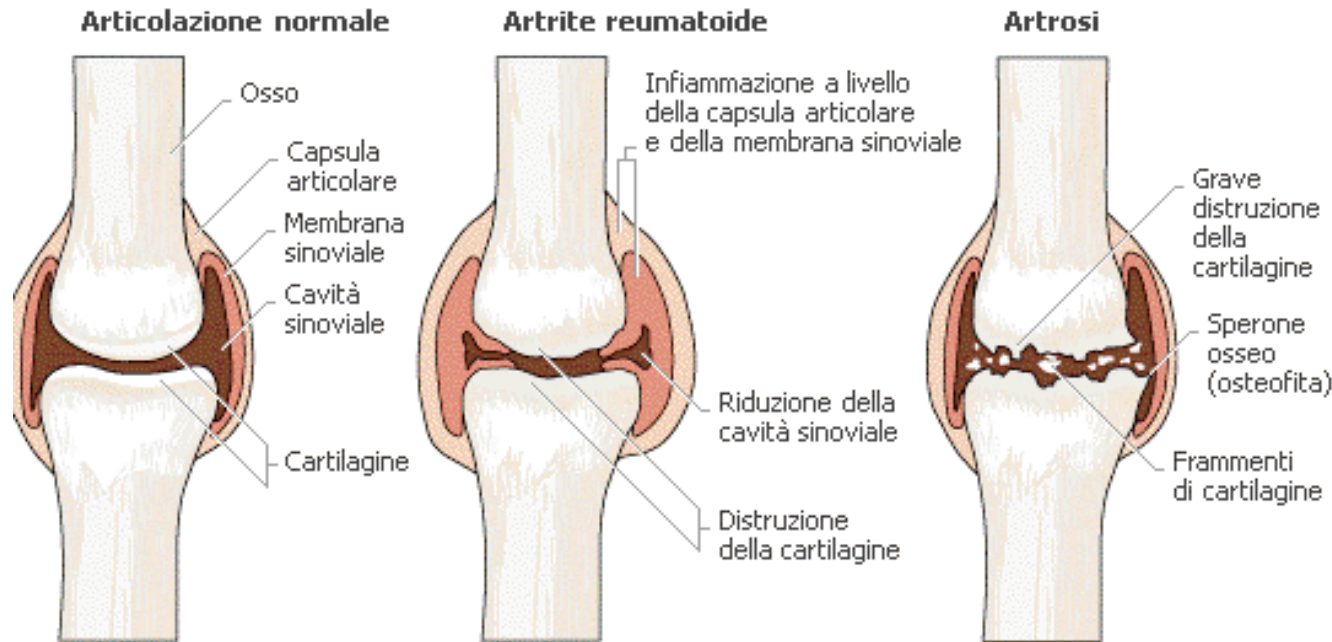
## MEMBRANA SINOVALE E LIQUIDO SINOVALE (o sinovia)

- I capi articolari sono bagnati da un liquido (sinovia o liquido sinoviale).
- Il liquido sinoviale ha funzione lubrificante e nutriente, facilita lo scorrimento tra le due superfici articolari e viene secreto dalla membrana sinoviale.

## CAPSULA ARTICOLARE

- formata da tessuto connettivo fibroso che riveste completamente i due segmenti ossei esterni

# Artrosi e Artrite



**Artrosi (osteoartrosi):** fenomeno degenerativo-cronico che interessa direttamente la cartilagine articolare.

-> risposta reattiva dell'osso sottostante (osso subcondrale), in seguito all'aumentata pressione e all'attrito dei rispettivi capi articolari.

-> formazione esuberante di "speroni" ossei (osteofiti) e innesco di processi reattivi che portano alla completa perdita della funzione articolare.

**Artrite:** fenomeno infiammatorio che ha come principale organo bersaglio il rivestimento articolare, ossia il tessuto sinoviale.

Caratterizzata da versamento articolare, dolore, rigidità, calore, rossore, perdita della funzione articolare stessa, coinvolgimento di tessuti peri-articolari (tendini, legamenti, tessuti molli).

# Il dolore in reumatologia

[https://youtu.be/6UCwy\\_Ni6qQ](https://youtu.be/6UCwy_Ni6qQ)



# Epidemiologia dell'(osteo) Artrosi

ἄρθρων (àrtron) = articolazione

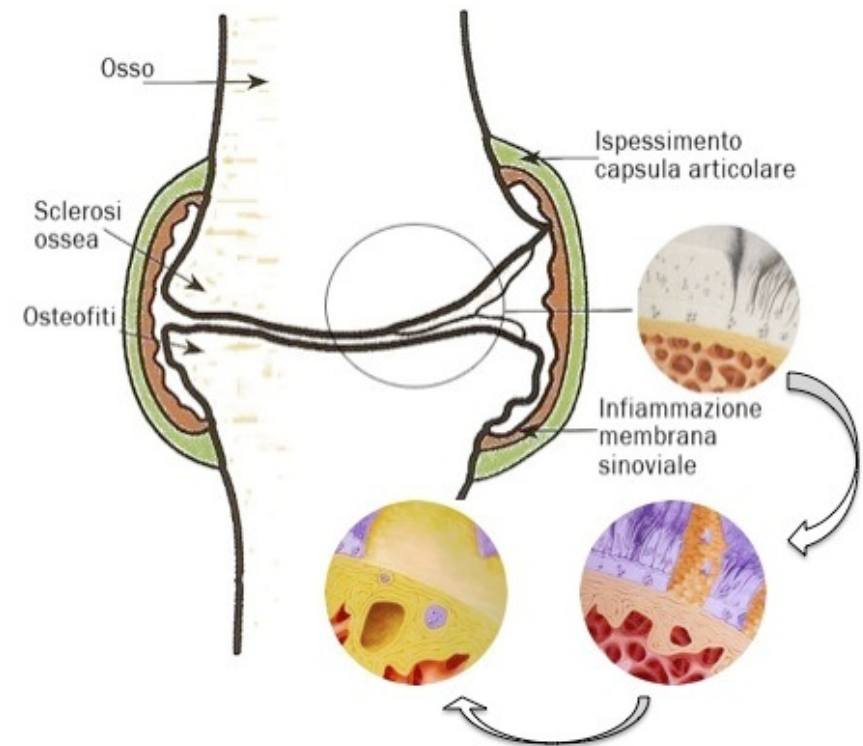
- È la più comune patologia reumatica ( ~ 70% )
- USA => 15% Italia => 12% della popolazione
- Principale causa di invalidità e di dolore dei pazienti con età > 60 anni

<b>Artrosi</b>	<b>69.2 %</b>
<b>Reumatismi extra-articolari</b>	<b>12.42</b>
<b>Spondilite anchilosante</b>	<b>8.52</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>5.52</b>
<b>Gotta</b>	<b>1.95</b>
<b>Connettiviti</b>	<b>0.6</b>
<b>Reumatismo art. acuto</b>	<b>0.01</b>
<b>Altre reumopatie</b>	<b>1.8</b>



# Artrosi

- **Malattia delle articolazioni diartrodiali e dei dischi intervertebrali ad **eziologia multifattoriale****
- **Patologia cronica caratterizzate da **lesioni degenerative della cartilagine articolare** che si ripercuotono anche su osso subcondrale, membrana sinoviale, legamenti, capsula, e muscoli peri-articolari**
- **Cartilagine articolare va incontro a degenerazione con fissurazione, ulcerazioni e perdita a tutto spessore della superficie articolare**



# Osteoartrosi: Classificazione SIR 1999

- Affezione a carattere **prevalentemente degenerativo delle articolazioni** che coinvolge la **cartilagine articolare, osso subcondrale, membrana sinoviale, capsula, tessuti ed i muscoli periarticolari**.
- La malattia presenta aspetti prevalentemente degenerativi, e segni più o meno intensi di flogosi.
- Si distingue una **forma primaria (o idiopatica)** di OA legata ad un'**alterazione metabolica primitiva della cartilagine articolare**, apparentemente non correlabile a nessun fattore eziologico ben preciso e una **forma secondaria** in cui un evento o una malattia noti sono responsabili del processo degenerativo articolare

## PRIMARIA

### ✓ Artrosi localizzata

- ✓ Articolazioni mani

=> noduli di Heberden (articolazioni terminali)

=> noduli di Bouchard (a. intermedie)



- ✓ Rizartrosi del pollice

- ✓ Altre



### ✓ Artrosi generalizzata

### ✓ Artrosi erosiva



## SECONDARIA

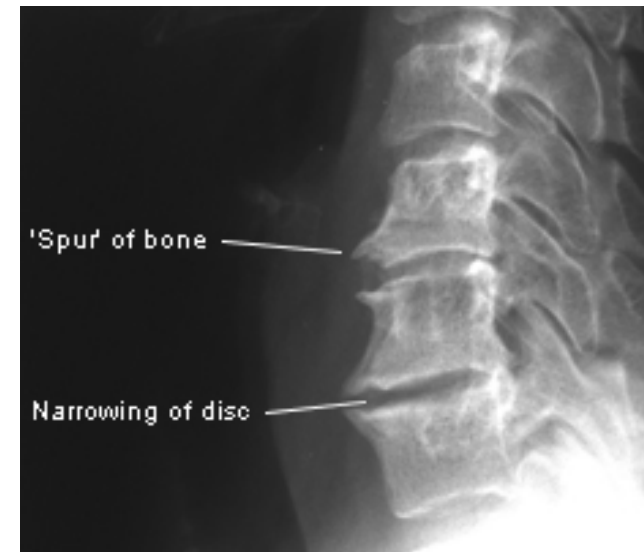
- ✓ Malattie ereditarie del connettivo
- ✓ Traumi articolari
- ✓ Alterazioni della struttura ossea
- ✓ Malattie metaboliche
- ✓ Malattie endocrine
- ✓ Malattie ematologiche
- ✓ Malattie neurologiche
- ✓ Artriti
- ✓ Sovraccarico meccanico

# LOCALIZZAZIONI ANATOMICHE

Colonna lombare  
Colonna cervicale  
Ginocchia (gonartrosi)  
Anca (coxartrosi)

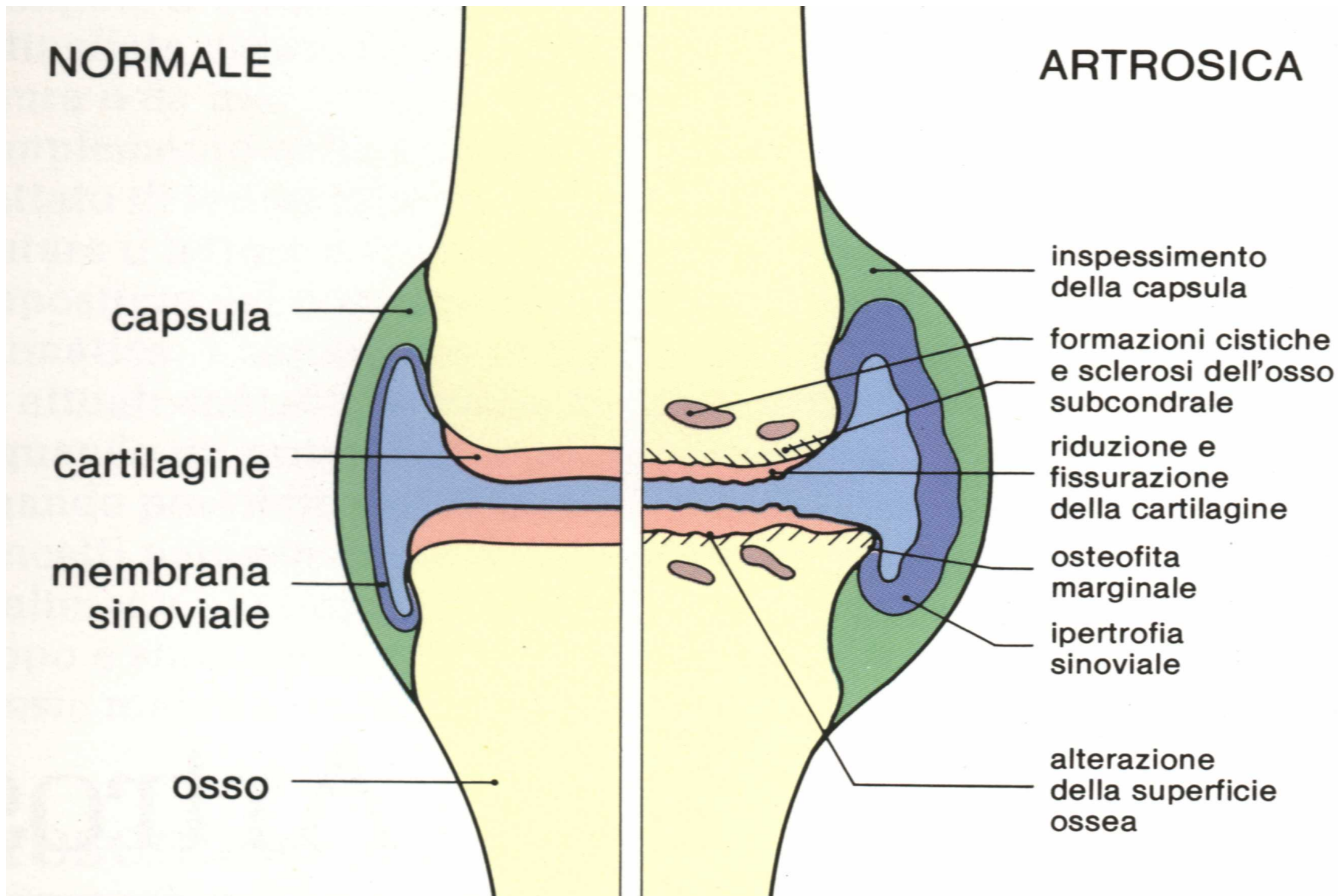
- **Artrosi vertebrale** (Spondilosi o spondiloartrosi): malattia degenerativa che causa la degenerazione e la perdita di funzionalità della colonna vertebrale.
- Il processo degenerativo della spondilosi può colpire la regione **cervicale, dorso o regione lombare** (schiena bassa) della colonna vertebrale.
- I termini utilizzati per identificare la patologia variano in base alla localizzazione:
  - ✓ A livello del collo è chiamata spondilosi cervicale stenosi del canale spinale.
  - ✓ A livello della schiena si denomina spondilosi lombare stenosi del canale spinale..
- Il termine spondilosi non è usato solo per descrivere l'artrosi della colonna vertebrale, ma è anche comunemente utilizzato per descrivere ogni tipo di degenerazione spinale.

## SPONDILOARTROSI



# Morfologia

## Articolazione normale e artrosica



# Turnover cartilagineo

Condizioni normali

**Catabolismo**

Degradazione dei costituenti  
della matrice cartilaginea



**Anabolismo**

Sintesi dei costituenti  
della matrice  
cartilaginea

## Alterazione del Turnover cartilagineo

Alterazione dell'equilibrio omeostatico e' alla base della malattia  
artrosica

**Catabolismo**

aumento della  
degradazione



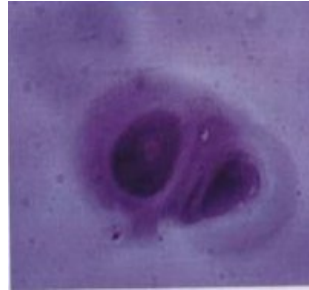
**Anabolismo**

riduzione della sintesi

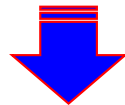
# Condrociti

- Cellule della cartilagine immerse nella matrice di collagene (65-75%) e proteoglicani (10-20%).
- Il collagene è prevalentemente di tipo 2.
- I principali proteoglicani sono gli aggregani, la decorina e la fibromodulina.

**Condrocita = fulcro del metabolismo della cartilagine**

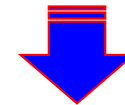


- ✓ Proliferazione
- ✓ Differenziazione
- ✓ Macromolecole della matrice (proteoglicani, collagene, proteine)

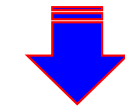


**SINTESI  
della MATRICE  
CARTILAGINEA**

**Metalloproteasi**



- ✓ Stromelisinasi
- ✓ Collagenasi
- ✓ Aggrecanasi



**DEGRADAZIONE  
della  
CARTILAGINE**

# MATRICE EXTRACELLULARE

- I **glicosaminoglicani (GAG)** e i **proteoglicani (PG)** sono componenti strutturali della **matrice extracellulare**.
- Matrice extracellulare è la sostanza in cui si trovano immerse le cellule dei tessuti. Rappresenta un'entità strutturale complessa che circonda e sostiene le cellule ed è formata da:
  - Grandi proteine strutturali insolubili, come il collagene e l'elastina
  - Sostanza gelatinosa (sostanza fondamentale) composta da GAG e PG:
    - GAG (o mucopolisaccaridi) sono importanti per l'idratazione cellulare;
    - PG si formano dall'unione dei glicosaminoglicani con specifiche proteine e sono importanti per l'impalcatura strutturale.

Inoltre, nella sostanza fondamentale troviamo delle proteine multi-adesive (fibronectina, laminina, e tenascina) che legano le cellule ai diversi componenti della matrice.

- Dal punto di vista funzionale, la matrice extracellulare determina le caratteristiche fisiche dei tessuti e molte delle proprietà biologiche delle cellule in essa incorporate.

# MATRICE EXTRACELLULARE

## Glicosaminoglicani

- Polisaccaridi lineari, costituiti da blocchi di disaccaridi ripetuti composti da:
- **Uno zucchero** (da cui il prefisso glico-), come ad esempio il galattosio o uno zucchero uronico (acido glucuronico o acido iduronico); **legato a**
- **Un aminoglicano o aminozucchero** (glucosamina N-acetilata o N-solfatata o N-acetilgalattosamina).

I GAG si differenziano l'uno dall'altro in base al tipo di unità monomerica, ai legami tra ciascuna unità monomerica, alla posizione dei gruppi solfato e al grado di solfatazione.

- Sulla base di queste caratteristiche, i glicosaminoglicani possono essere classificati in quattro diverse classi:
  - ✓ eparina/eparan solfato,
  - ✓ condroitin solfato/dermatan solfato,
  - ✓ cheratan solfato,
  - ✓ acido ialuronico.



# MATRICE EXTRACELLULARE

## Proteoglicani

- Costituiti da una proteina centrale e da una o più catene di glicosaminoglicani che si legano ad essa in modo covalente.
- Esistono molti proteoglicani, raggruppati in diverse classi in base alla loro distribuzione, omologia e funzioni. Esempi:
  - ❖ **Aggrecano:** presente in cartilagine e cervello; insieme all'acido ialuronico garantisce idratazione alla matrice per resistere alle forze di compressione;
  - ❖ **Perlecano:** partecipa all'assemblaggio della matrice, alla migrazione cellulare e al sequestro di fattori di crescita;
  - ❖ **Sindecano:** agisce come regolatore dell'adesione cellulare, della migrazione e organizzazione citoscheletrica dell'actina e della clearance del ligando dalla superficie cellulare;
  - ❖ **Lumicano, cheratocano e fibromodulina:** partecipano all'assemblaggio della matrice di collagene;
  - ❖ **Osteoglicina/mimecano:** partecipa all'assemblaggio della matrice di collagene e ha ruoli nella formazione ossea e nella trasparenza corneale;
  - ❖ **Versicano:** partecipa a interazioni multiple nella matrice extracellulare, alla regolazione dell'infiammazione e all'adesione e migrazione cellulare;
  - ❖ **Neurocano:** regola la crescita degli assoni;
  - ❖ **Brevicano:** regola la plasticità sinaptica.

# MATRICE EXTRACELLULARE

## Fisiologia

- I glicosaminoglicani sono coinvolti in una miriade di funzioni biologiche.
- Capacità di attrarre molecole d'acqua: la struttura polare dell'acido ialuronico lo rende in grado di legare 10.000 volte il proprio peso in acqua. Per questa sua capacità, l'acido ialuronico svolge un ruolo chiave nella lubrificazione delle articolazioni sinoviali e nei processi di guarigione delle ferite.
- GAG e PG costituiscono un gel acquoso che resiste a forze compressive e permette la diffusione di piccole molecole e macromolecole tra cellule e tessuti.
- Storicamente, si pensava che la funzione dei GAG fosse limitata all'idratazione cellulare e all'impalcatura strutturale.
- PG, in effetti, interagiscono con altri componenti della matrice extracellulare per promuovere l'assemblaggio della matrice stessa e regolarne le proprietà fisiche.
- Tuttavia, le prove suggeriscono che i GAG svolgono anche un ruolo chiave nella segnalazione cellulare, che serve a modulare una vasta quantità di processi biochimici.
- Alcuni di questi processi includono:
  - la regolazione della crescita e della proliferazione cellulare,
  - la promozione dell'adesione cellulare,
  - l'anticoagulazione,
  - la riparazione delle ferite.
- PG agiscono come ligandi per molti fattori di crescita proteica, citochine, chemochine e morfogeni che regolano lo sviluppo embrionale, le risposte infiammatorie ai patogeni e alle lesioni, e la comunicazione tra le cellule.

# Polisaccaridi e proteoglicani

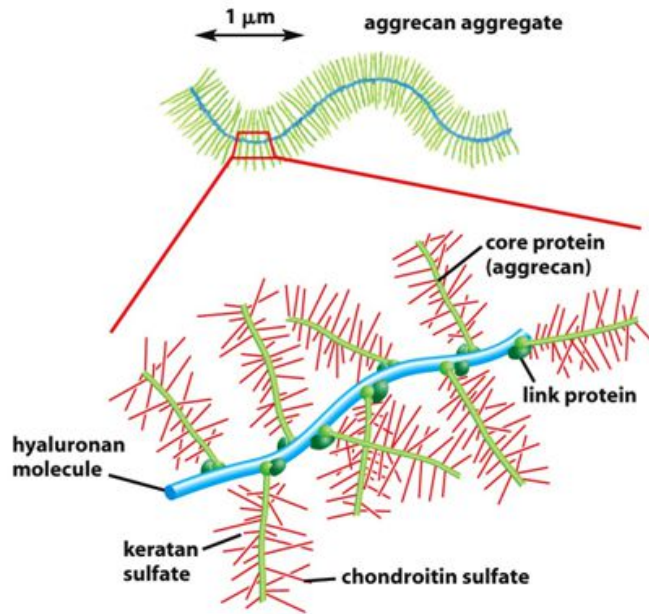
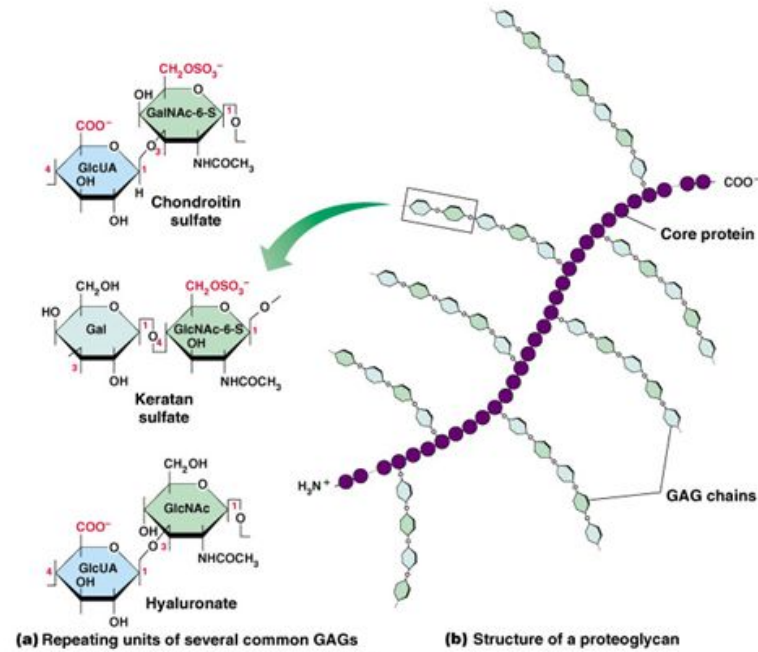


Figure 19-60b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

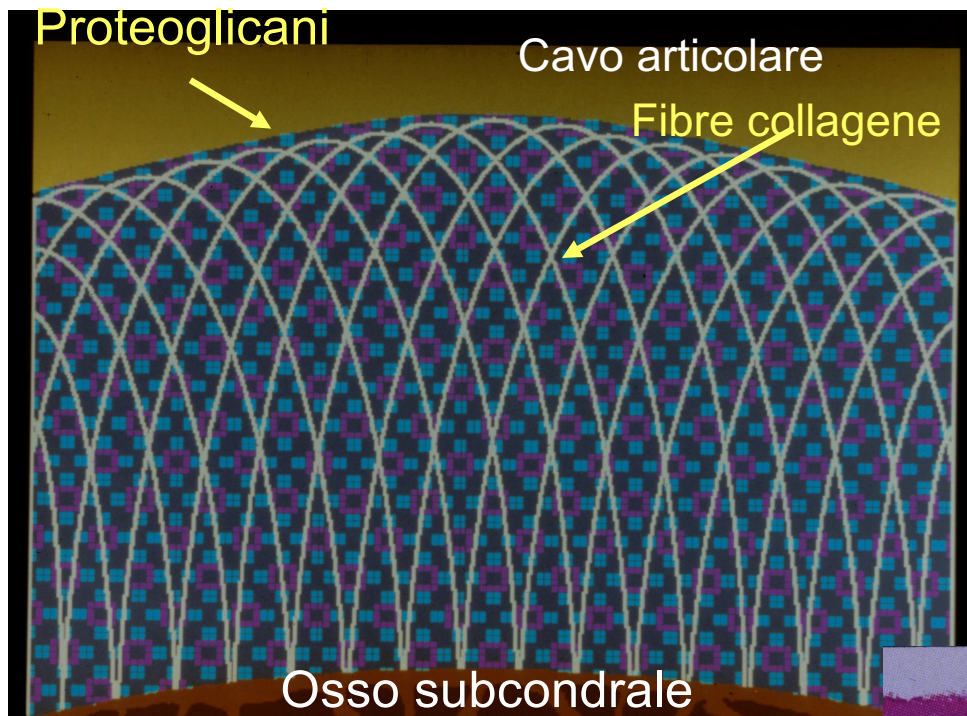


✚ richiamano l'acqua

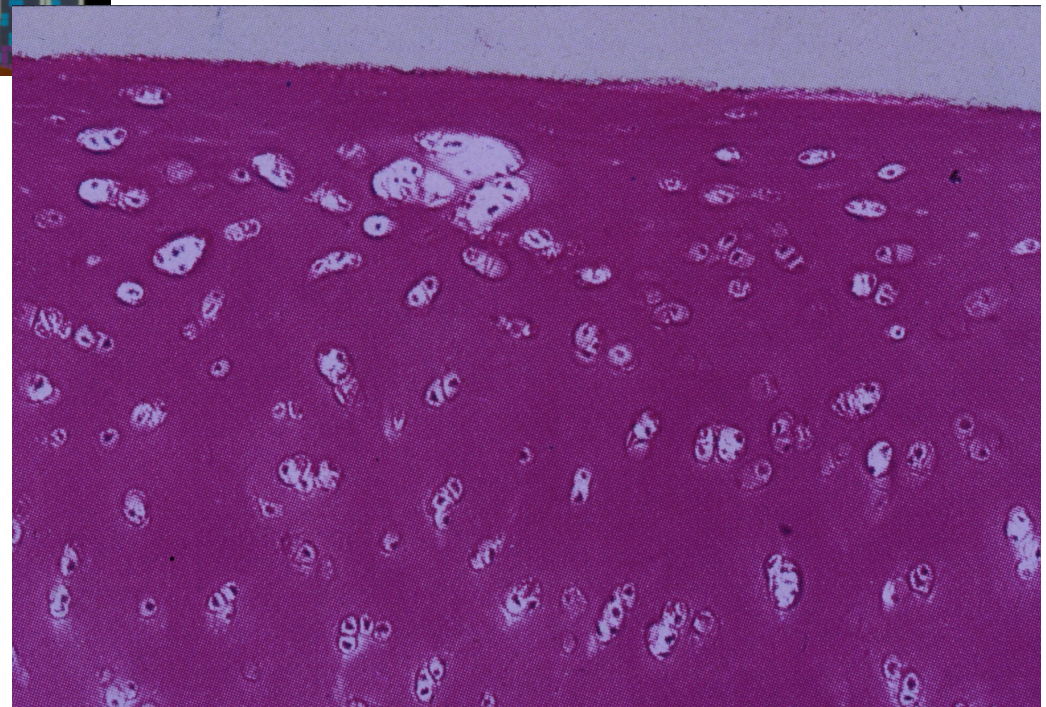
✚ riempiono gli spazi

✚ resistono alla compressione meccanica

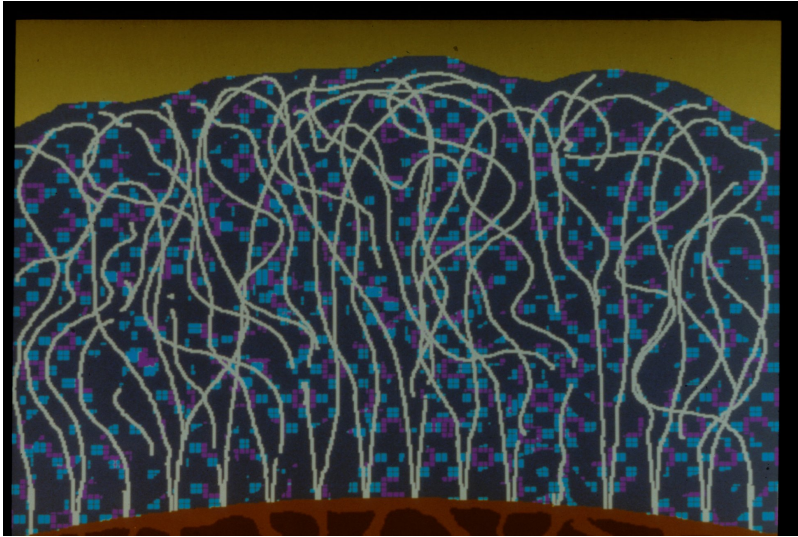
# RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELLA CARTILAGINE NORMALE



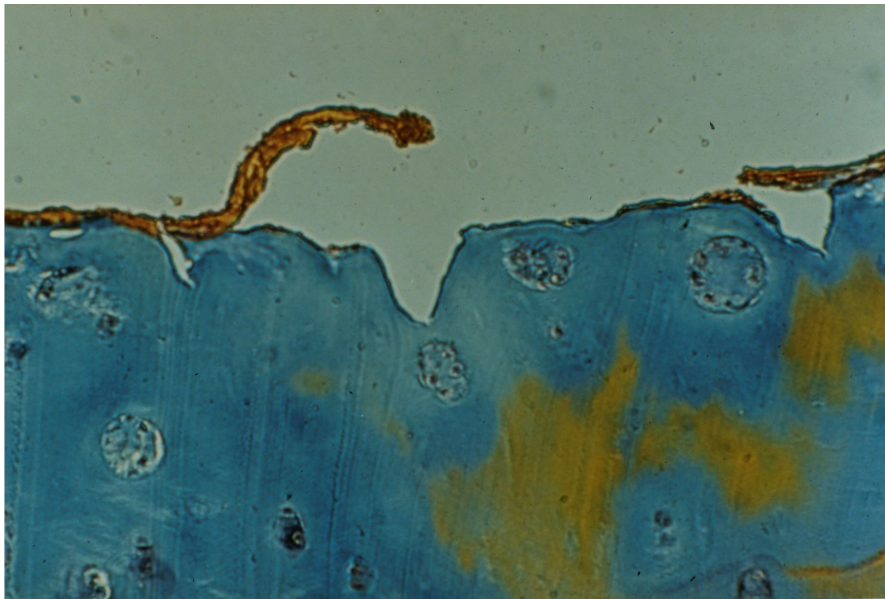
CARTILAGINE NORMALE



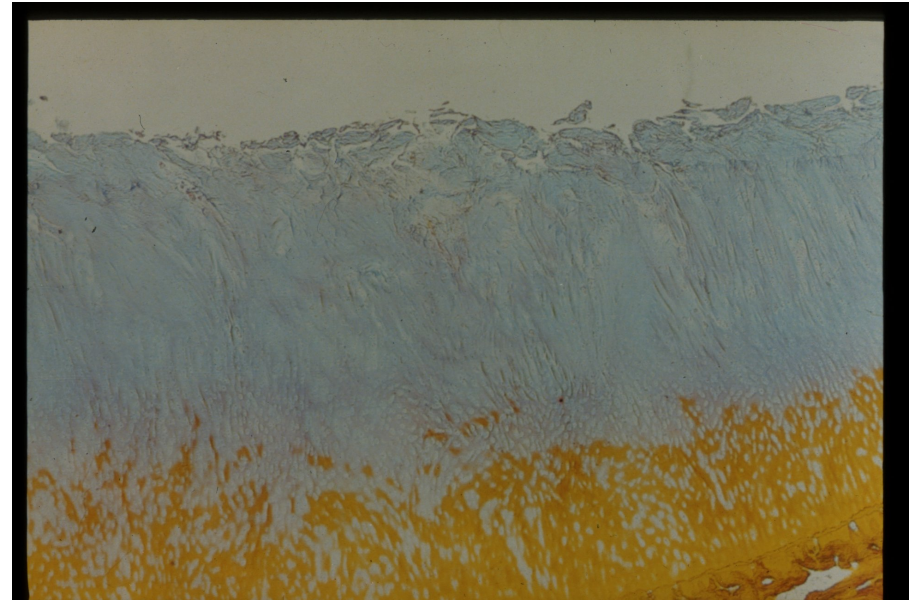
# ALTERAZIONE DELLA MATRICE NELLA CARTILAGINE ARTROSICA



**DISTACCO DI FRAMMENTI  
CARTILAGINEI SUPERFICIALI**



**FISSURAZIONE E FIBRILLAZIONE  
CARTILAGINEA**



# Bilancio cartilagine/carico

Condizione ideale per la cartilagine  
carico congruo esercitato  
su di una struttura cartilaginea normale

**CARICO**



**CARTILAGINE**

**Fattori di rischio inerenti il carico**

**CARICO**

**FATTORI BIOMECCANICI LOCALI**

Obesità  
Sollecitazioni meccaniche  
Malallineamento  
Traumi



**CARTILAGINE**

**Fattori di rischio inerenti la struttura cartilaginea**

**CARICO**



**CARTILAGINE**

**FATTORI SISTEMICI**

Età  
Genetica  
Malattie metaboliche  
Infiammazione

# Patogenesi dell'Osteoartrosi

- **Eziologia sconosciuta**
- **Malattia multifattoriale: fattori predisponenti o scatenanti contribuiscono all'instaurarsi e all' evolversi della patologia**

	<b>Fattori di rischio per l'Osteoartrosi</b>
✓	<b>Età</b>
✓	<b>Familiarità</b>
✓	<b>Razza</b>
✓	<b>Fattori geografici</b>
✓	<b>Assetto genetico</b>
✓	<b>Sesso e fattori ormonali</b>
✓	<b>Obesità</b>
✓	<b>Fattori metabolici</b>
✓	<b>Fattori meccanici (traumi, anomalie di sviluppo, vizi di postura)</b>
✓	<b>Pregresse malattie articolari infiammatorie</b>

<b>Articolazione colpita</b>	<b>Occupazione</b>
• <b>Spalla e gomiti</b>	<b>Addetti a strumenti vibranti</b>
• <b>Anche e ginocchia</b>	<b>Agricoltori</b>
• <b>Temporo-mandibolari</b>	<b>Violinisti</b>
• <b>Caviglie, piedi e ginocchia</b>	<b>Ballerine, calciatori</b>
• <b>Mani</b>	<b>Raccoglitori di cotone, pugili</b>
• <b>Femoro-rotulea</b>	<b>Ciclisti</b>

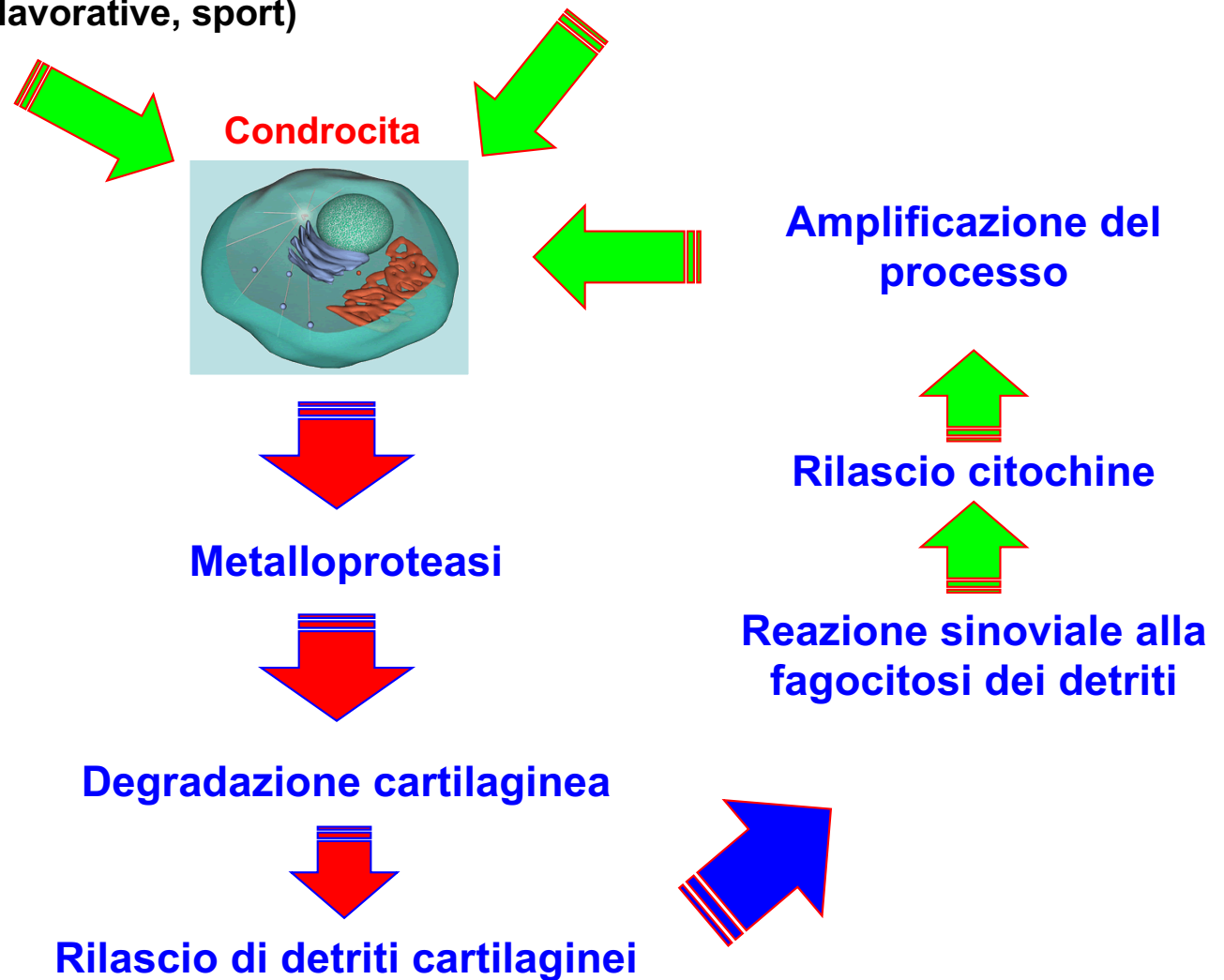
# Patogenesi dell'Osteoartrosi

**Sollecitazioni biomeccaniche eccessive su una cartilagine normale**

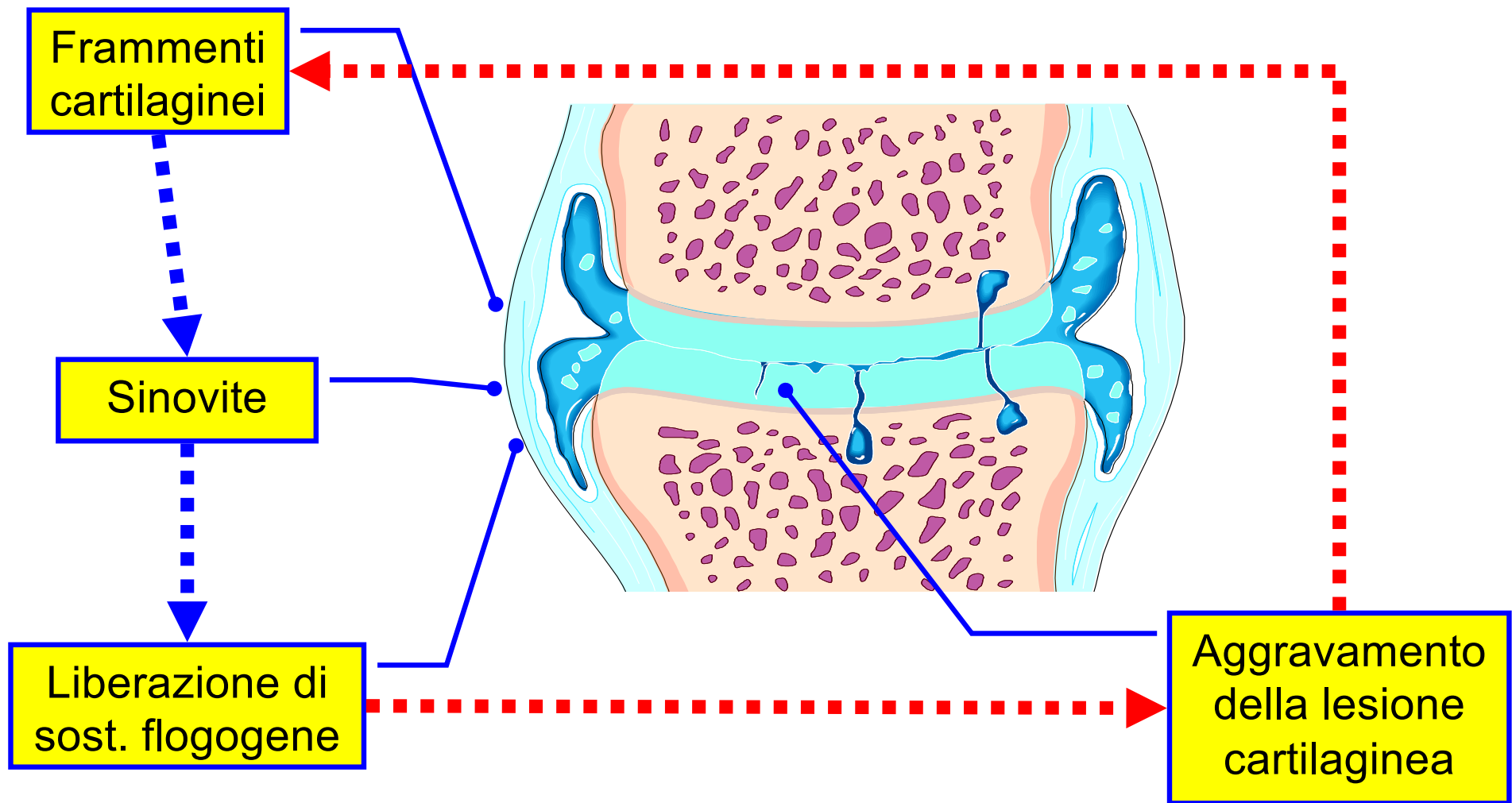
- ✓ macrotrauma
- ✓ microtraumi ripetuti (attività lavorative, sport)
- ✓ eccesso ponderale
- ✓ malallineamento articolare

**Sollecitazioni biomeccaniche normali agiscono su una cartilagine anormale**

- ✓ alterazione intrinseca del condrocita







# Patogenesi dell'OA

## Ruolo dei mediatori (enzimi, citochine, prodotti pro-flogogeni) dotati di attività condrolesiva

**Tabella VI** - Enzimi, citochine ed altre sostanze ad azione condrolesiva

- Metalloproteasi (collagenasi, gelatinasi, elastasi, stromalisina, aggrecanasi)***
- Attivatori del plasminogeno (t-PA, u-PA), Plasmina
- Catepsine B e D
- Arisolfatasi
- Prostagandina E2
- Specie reattive dell'ossigeno
- Sostanza P
- IL-1, IL-6, IL-17
- TNF $\alpha$

**Tabella VII** - Sostanze ad azione riparativa ed inibitori della degradazione cartilaginea

- TIMP1, TIMP2, TIMP3
- PAI-1 e PAI-2
- Alfa 1 antitripsina
- Alfa 2 macroglobulina
- IL-1 Ra
- IL-4, IL-10, IL-13
- IGF-1, IGF-2 (Insulin Growth Factors)
- TGF-beta (Transforming Growth Factor)
- PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)
- BFGF (Basic Fibroblast Growth Factor)

# Aspetti clinici dell'artrosi

- ✓ **Cartilagine articolare è priva di terminazioni nervose**
- ✓ **Dolore articolare tipico dell'artrosi deriva dalle altre strutture anatomiche coinvolte**

## Tessuto

## Meccanismo del dolore

**Osso subcondrale**  
**Osteofiti**  
**Legamenti**  
**Capsule**  
**Muscolo**  
**Sinovia**

**Ipertensione della midollare, microfratture**  
**Stiramento delle terminazioni nervose nel periostio**  
**Stiramento**  
**Infiammazione, distensione**  
**Spasmo**  
**infiammazione**



Artrosi della mano con noduli di Bouchard alle articolazioni interfalangee prossimali ed impegno dell'articolazione trapezio-metacarpale, con aspetto a mano quadrata, soprattutto a destra.



Artrosi della mano con noduli di Heberden e cisti gelatinose alle articolazioni interfalangee distali



Radiografia delle mani con le lesioni radiologiche principali dell'OA: riduzione della rima generalizzata alle interfalangee distali (IFD) e prossimali (IFP); osteofitosi (\*) alla II IFP e III IFD, erosione centrale con aspetti ad "ali di gabbiano" della parte prossimale della falange distale della II IFD ( $^{\circ}$ ); riduzione della rima, osteofitosi e lussazione della trapezio-metacarpale, che configura un aspetto a mano quadrata

# Aspetti clinici dell'artrosi

## SINTOMI

- ✓ Dolore articolare ( $\uparrow$  con l'attività,  $\downarrow$  con il riposo)
- ✓ Rigidità mattutina (generalmente:  $< 30'$ )
- ✓ Limitazione funzionale

## SEGNI

- ✓ Dolorabilità alla palpazione dei capi articolari
- ✓ Limitazione alla mobilizzazione
- ✓ Rumore di scroscio (crepitio) alla mobilizzazione
- ✓ (Versamento articolare)
- ✓ Disallineamento e/o deformità articolare

## **Profilassi dell'artrosi**

- ✓ **Controllo del peso corporeo**
- ✓ **Risparmio articolare**
- ✓ **Adeguamento delle attività lavorative e sportive**

## **Terapia**

- ✓ **Non farmacologica**
- ✓ **Farmacologica**
- ✓ **Chirurgica**

# Terapia farmacologica

## Sintomatici ad azione rapida

- Antinfiammatori non steroidei (Fans)
- Inibitori selettivi delle COX2 (Coxib)
- Paracetamolo + codeina
- Capsacina
- Cortisonici
- Analgesici oppiacei

## Condrotettori

- Acido ialuronico
- Glucosamina
- Condroitin-solfato
- Collagene idrolizzato
- Metilsulfonilmetano (MSM)

Farmaci ed integratori capaci di contrastare i processi artrosici degenerativi, favorendo la normalizzazione della cartilagine articolare e del liquido sinoviale in cui è immersa e da cui trae nutrimento e protezione.

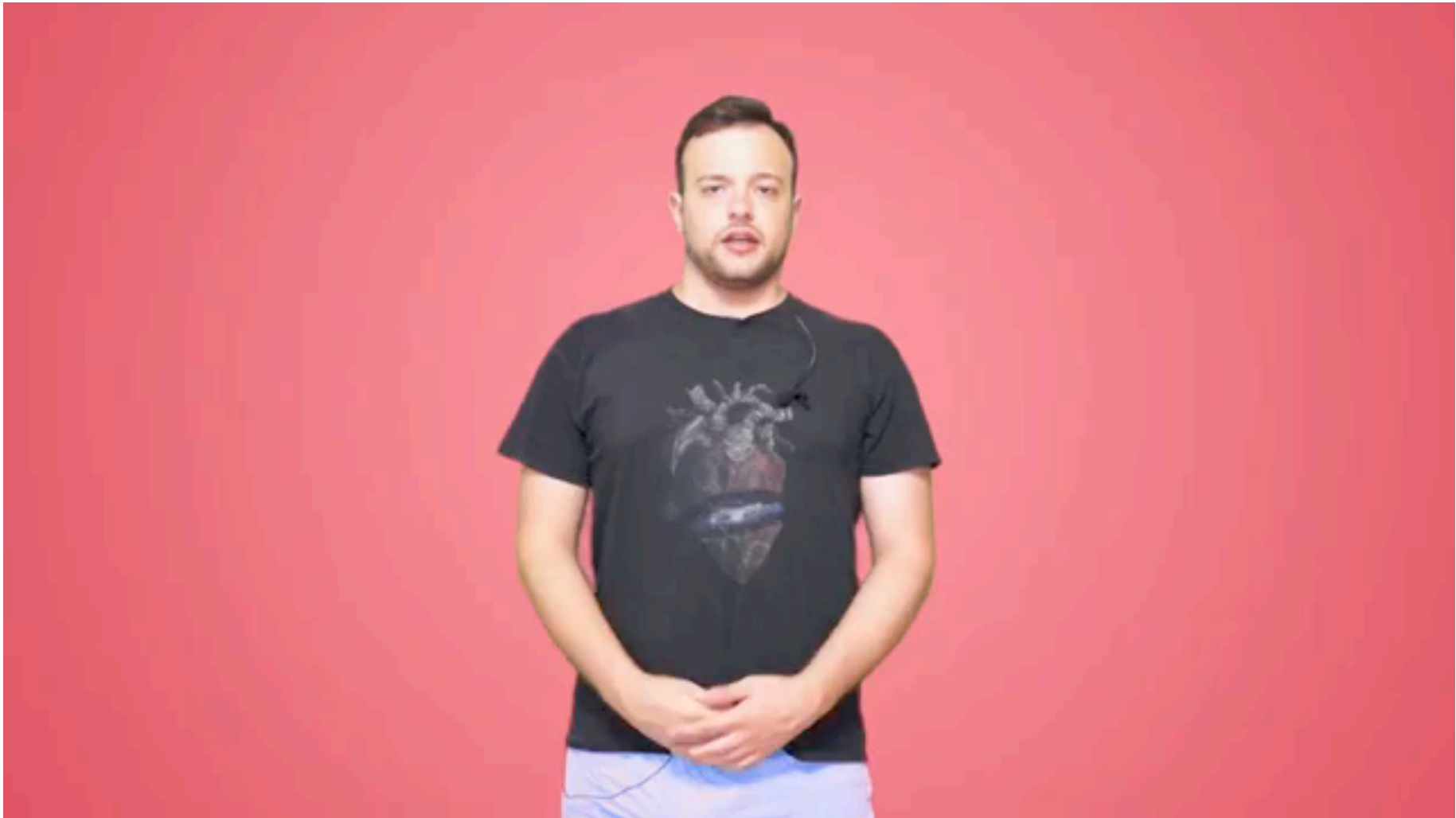
- **stimolano i condrociti** nella produzione di nuova matrice cartilaginea (sintesi di collagene e proteoglicani)
- **stimolano i sinoviociti** nella sintesi di acido ialuronico
- **inibiscono la degradazione della cartilagine** da parte degli enzimi condrolitici
- **prevengono la formazione di fibrina** nella vascolatura subcondrale e sinoviale

<https://youtu.be/sUOImI-naFs>





<https://youtu.be/fuiZNkA8guE>



[https://youtu.be/O\\_N-C4kCCSc](https://youtu.be/O_N-C4kCCSc)



# Malattie Reumatiche

<b>Artrosi</b>	<b>69.2 %</b>
<b>Reumatismi extra-articolari</b>	<b>12.42</b>
<b>Spondilite anchilosante</b>	<b>8.52</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>5.52</b>
<b>Gotta</b>	<b>1.95</b>
<b>Connettiviti</b>	<b>0.6</b>
<b>Reumatismo art. acuto</b>	<b>0.01</b>
<b>Altre reumopatie</b>	<b>1.8</b>

## Artriti

**Artrite Reumatoide**  
**Artrite Psoriasica**  
**Spondilite Anchilosante**  
**Spondiloartriti associate**  
**al M. di Crohn ed alla C.U.**  
**Polimialgia Reumatica**  
**Artriti Idiopatiche giovanili**

# Artrite



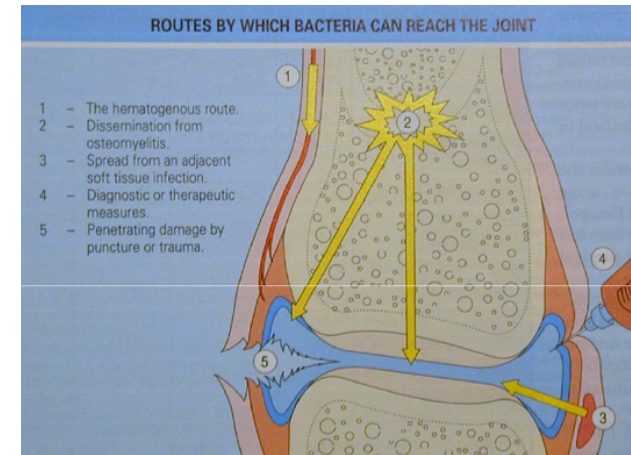
- Colpisce lo 0.5 -1 % della popolazione (tutti i climi e tutte le razze)
- Incidenza 2-4 casi/ 10.000 ab / anno
- F : M = 4 : 1
- Età esordio 40-60 anni
- E' una malattia altamente invalidante
- Mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale
- Ha un costo sociale enorme (costi diretti + costi indiretti) stimato pari a circa 5 milioni / euro / anno, in Italia

## I DODICI PEGGIORI "NEMICI" DI CHI HA L'ARTRITE REUMATOIDE

Rampa di scale	Il 43% ha difficoltà a salire pochi piani di scale
Barattolo	Il 31,9% ha difficoltà ad aprire un barattolo o un vasetto nuovo
Automobile o mezzi pubblici	Il 26,4% non riesce a guidare l'automobile o a prendere i mezzi pubblici
Lacci delle scarpe	Il 19,3% non riesce ad allacciarsi le scarpe
Doccia o vasca da bagno	Il 17,7% ha difficoltà a farsi il bagno o la doccia in autonomia
Lavatrice	Il 15,5% ha difficoltà a fare il bucato in lavatrice
Bottoni della camicia	Il 14,9% non riesce ad abbottonarsi la camicia
Chiave	Il 14,7% non riesce a girare la chiave nella serratura
Penna o matita	Il 12,7% non riesce a scrivere con la penna o la matita
Cucina	Il 12,6% non è in grado di cucinare in autonomia
Pettine o spazzola	L'8,9% ha difficoltà a spazzolarsi o pettinarsi
Tovagliolo	Il 3,3% non riesce a pulirsi la bocca con un tovagliolo

# Artrite: Eziologia

1. **Cristallina** (gota)
2. **Infettiva** (batteri, virus, funghi)
3. **Parainfettiva** (dopo infezioni intestinali, urogenitali, orofaringee)
4. **Autoimmune** (artrite reumatoide, lupus eritematodes)



**Poliartrite reumatoide**

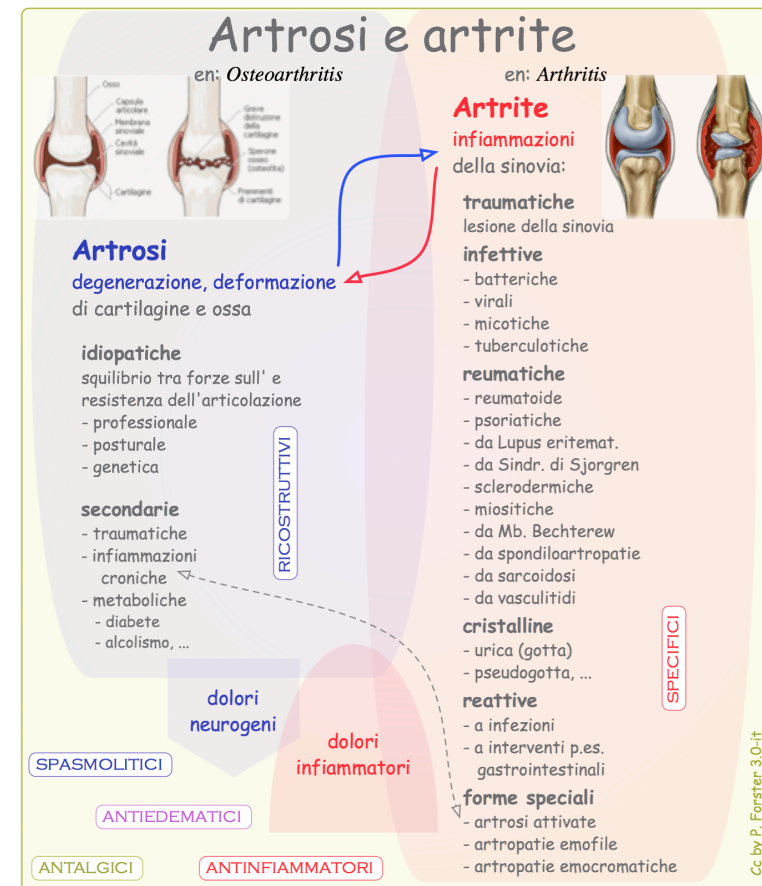


Tabella 1. Potenziali fattori protettivi e predisponenti dell'artrite reumatoide.

### FATTORI PROTETTIVI

#### a) GENETICI

- HLA-DRB1 "DEERA"
- CCR5d32

#### b) COSTITUZIONALI

- Basso peso alla nascita
- Allattamento materno
- HLA-DRB1 NIMA "DEERA"

#### c) AMBIENTALI

- Dieta ricca in omega3
- Elevato introito di vitamina D3
- Elevato tasso d'infezioni in età infantile
- Assunzione di alcool

### FATTORI PREDISPONENTI

#### a) GENETICI

- HLA -DRB1 "SE"
- HLA -DR3
- PTPN22
- TRAF1 -C5
- STAT -4
- RANK
- CRH
- IL1 -B
- Locus 1q43; 6q21, Slc2F2T, Runx1, 18q21, 1p13, 6q23, IRF5, TNFAIP3, IL10R1-G330R

#### b) COSTITUZIONALI

- Sesso femminile
- Elevato peso alla nascita
- HLA -DRB1 NIMA "SE"
- Obesità
- Nulliparità

#### c) AMBIENTALI

- Fumo di sigaretta
- Elevata igiene (in età infantile)
- Infezioni in età adulta
- Smog urbano
- Asbesto
- Silice
- Oli minerali
- Elevata assunzione di caffè

- Caratterizzata da:

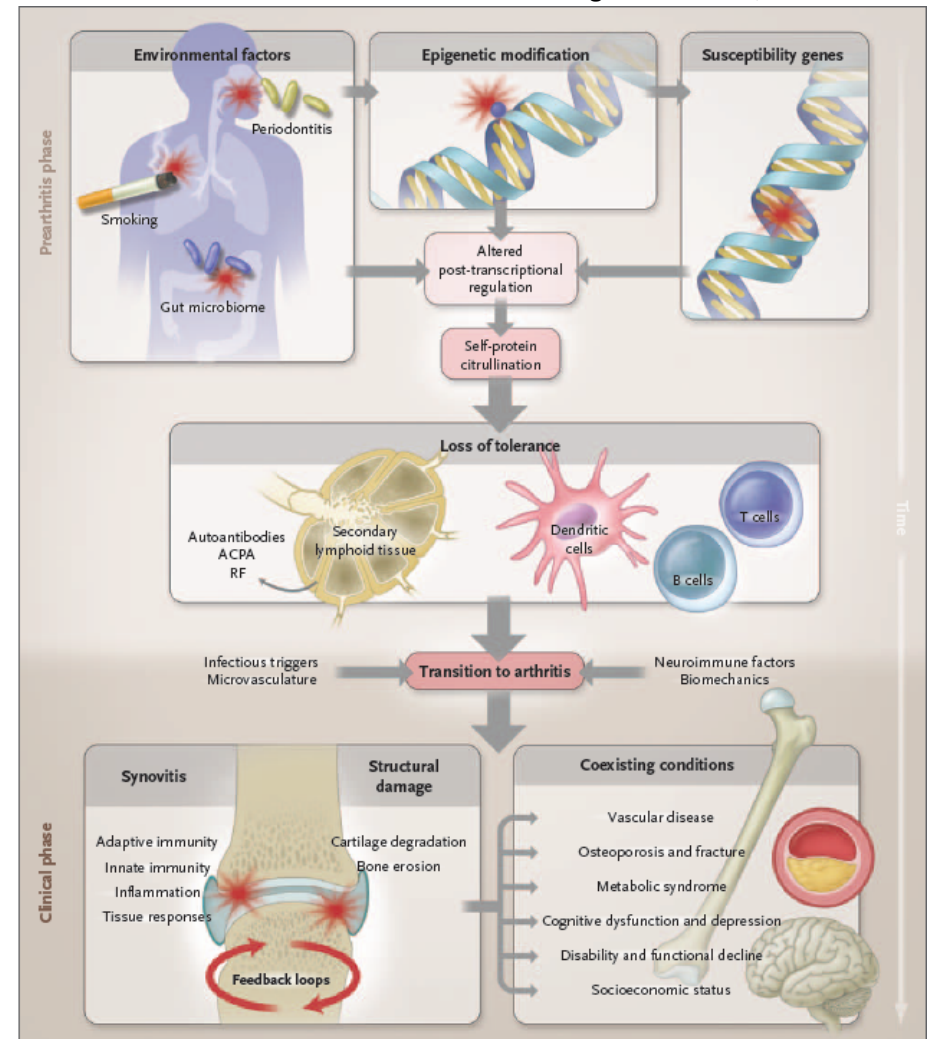
- ✓ **Infiammazione delle membrane sinoviali**
- ✓ **Poliartrite simmetrica**
- ✓ **Danno alla cartilagine, osso e tessuti adiacenti (nel 70% dei pazienti presenza radiologica di distruzione articolare entro 2 anni)**
- ✓ **Manifestazioni extrarticolari**

## **ARTRITE REUMATOIDE**

# ARTRITE REUMATOIDE: PATOGENESI

*N Engl J Med 2011;365:2205-19.*

- AR: **malattia cronica sistemica autoimmune** che coinvolge principalmente le articolazioni
- **Predisposizione genetica**: gli alleli che contengono un motivo amminoacidico comune (QKRAA) nella regione **HLA-DRB1**, chiamato epitopo condiviso, conferisce una particolare suscettibilità.
- **Fattori ambientali** (infezioni, fumo di sigaretta) possono svolgere un ruolo nell'innescare e mantenere l'infiammazione delle articolazioni.
- Provoca **danni mediati da citochine, chemochine e metalloproteasi**
- Articolazioni periferiche (p. es., polsi, metacarpofalangee) sono infiammate simmetricamente, con conseguente progressiva distruzione delle strutture articolari, in genere accompagnata da sintomi sistemici.



## Progressione multifase nello sviluppo dell'artrite reumatoide.

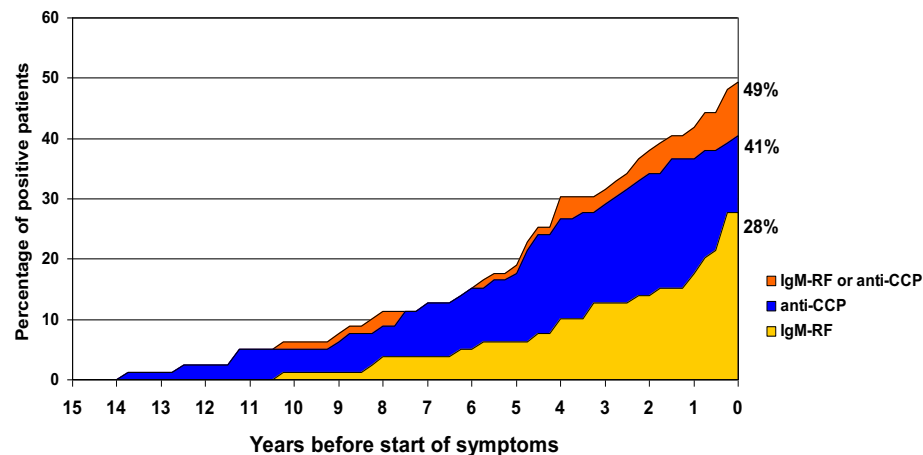
Le interazioni ambiente-gene descritte nel testo promuovono la perdita della tolleranza a proteine-self che contengono un residuo di citrullina, che è generato da modificazione post-traslazionale. Questa risposta anti-citrullina può essere rilevata nel compartimento delle cellule T e delle cellule B ed inizia probabilmente in tessuti linfoidi secondari o nel midollo osseo. In successione, la localizzazione della risposta infiammatoria avviene nelle articolazioni grazie a meccanismi scarsamente conosciuti che coinvolgono probabilmente vie micro vascolari, neurologiche, biochimiche o altre vie tessuto specifiche. La sinovite inizia e si perpetua da un circuito a retroazione positiva ed, a sua volta, promuove disordini sistemici che costituiscono la sindrome dell'artrite reumatoide. ACPA denota l'anticorpo anti-proteine citrullinate. E RF il fattore reumatoide.

# ARTRITE REUMATOIDE: AUTOANTICORPI

## 1. FR (IgM) (in minor misura IgG/IgA)

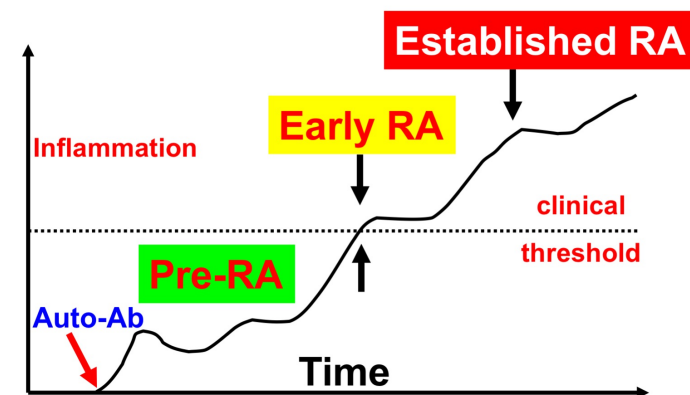
- ❖ **Autoanticorpo più comune nella AR**
  - si lega alla porzione Fc delle IgG
  - normalmente si tratta di un anticorpo IgM
  - meno frequentemente si tratta di un anticorpi di classe IgG or IgA
- ❖ Si osserva nell'**70-80% dei pazienti con AR** ma in bassissima percentuale è presente anche **nella popolazione sana** (> età avanzata)
- ❖ Titolo elevato è predittivo di una **prognosi peggiore della malattia**:
  - artrite erosiva, vasculite

Cumulative percentage of patients with one or more positive test results before symptoms



## 2. Anticorpi anti-citrullina

- ❖ **Anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP)** gruppo di autoanticorpi diretti contro un ampio spettro di proteine citrullinate (filaggrina, fibrina, vimentina, collagene tipo II)
- ❖ **Anti-CCP sono presenti in oltre l'80% dei pazienti affetti da AR** fin dalle fasi d'esordio della malattia e con una specificità del 98%
- ❖ Donatori di sangue sani con successiva diagnosi di AR erano positivi pr anti-CCP diversi anni prima della diagnosi
- ❖ **Diversi studi dimostrano come anti-CCP e FR, soprattutto IgA, precedano anche di alcuni anni (mediana 2.5 anni) l'esordio dell'AR**



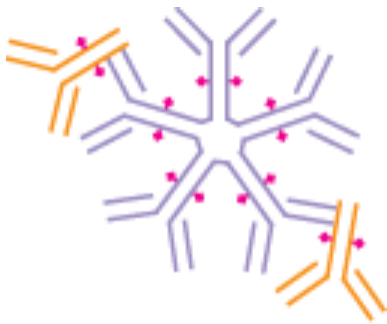


## ARTRITE REUMATOIDE: Fattore Reumatoide (Rheumatoid Factor)

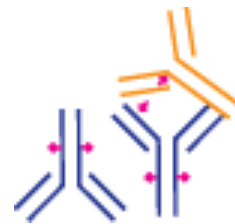
- **Auto-anticorpo** che lega il **frammento Fc** di altri anticorpi (**IgG**).
- La **maggior parte dei FR sono IgM**, ma sono presenti anche FR di tipo **IgG, IgA, IgE, o IgD**.

IgA RF =>  
IgG RF =>

~90% of RA pazienti  
~70% of RA pazienti



**IgM  
RF**



**IgG  
RF**



**IgA  
RF**

## ARTRITE REUMATOIDE: Citrullinazione

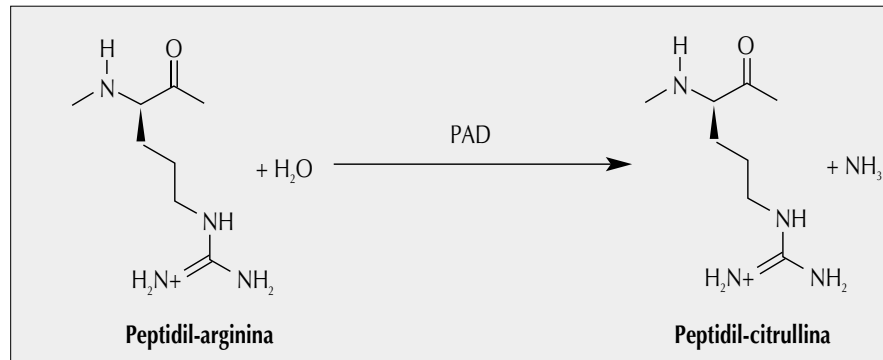
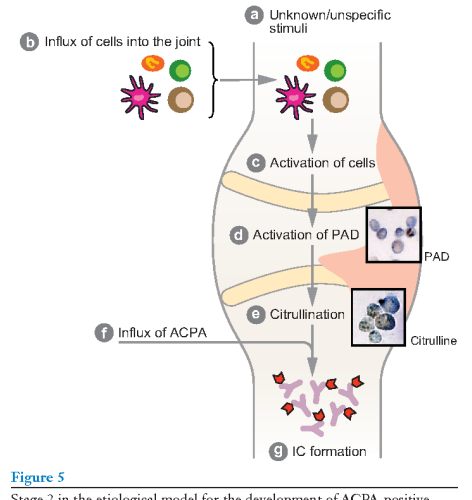
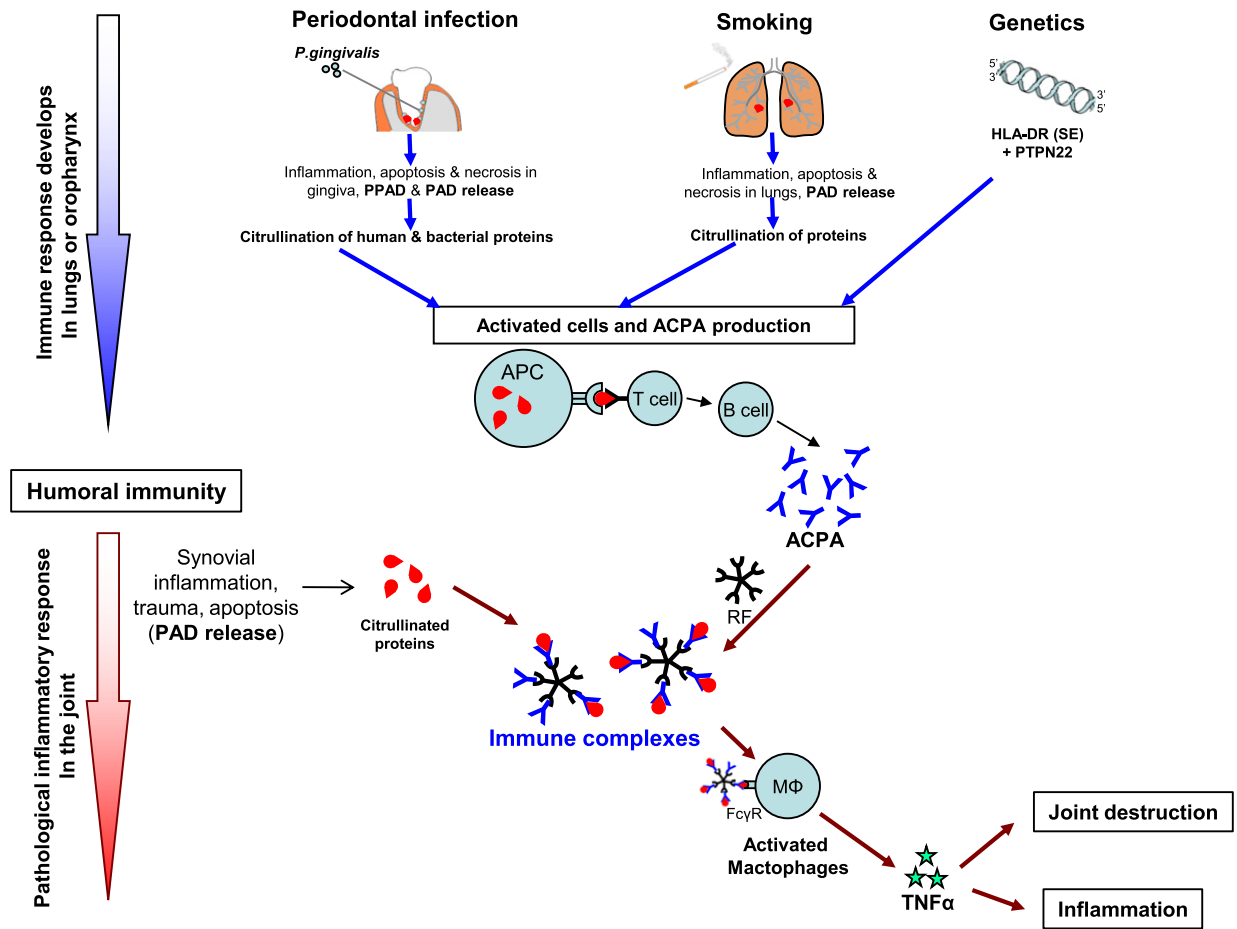


Figura 1 - Conversione dell'arginina in citrullina ad opera della peptidil-arginina deaminasi (PAD).

- **Citrullinazione:** modificazione post-traduzionale **ENZIMATICA** che, in presenza di calcio, converte i residui aminoacidici di Arginina in Citrullina attraverso un processo di deaminazione.
- Enzimi **peptidil arginina deaminasi (PAD)** sostituiscono un residuo di ammina sull'arginina con un gruppo di ossigeno per formare la **citrullina**.
- **Omocitrullinazione o Carbamilazione:** modificazione post-traduzionale **NON ENZIMATICA** che può avvenire in presenza di cianato, il quale va a legarsi ai residui di Lisina, generando così l'omocitrullina.
- Una fonte di cianato è la spontanea degradazione dell'urea.
- L'infiammazione può generare cianato attraverso un meccanismo mediato dalla **mieloperossidasi**, enzima abbondante nei neutrofili che **converte il tiocianato in cianato in presenza di perossido d'idrogeno**.
- **Fonti esterne di tiocianato** sono rappresentate da fattori ambientali, quali il **fumo**, lo **smog** e l'alimentazione.

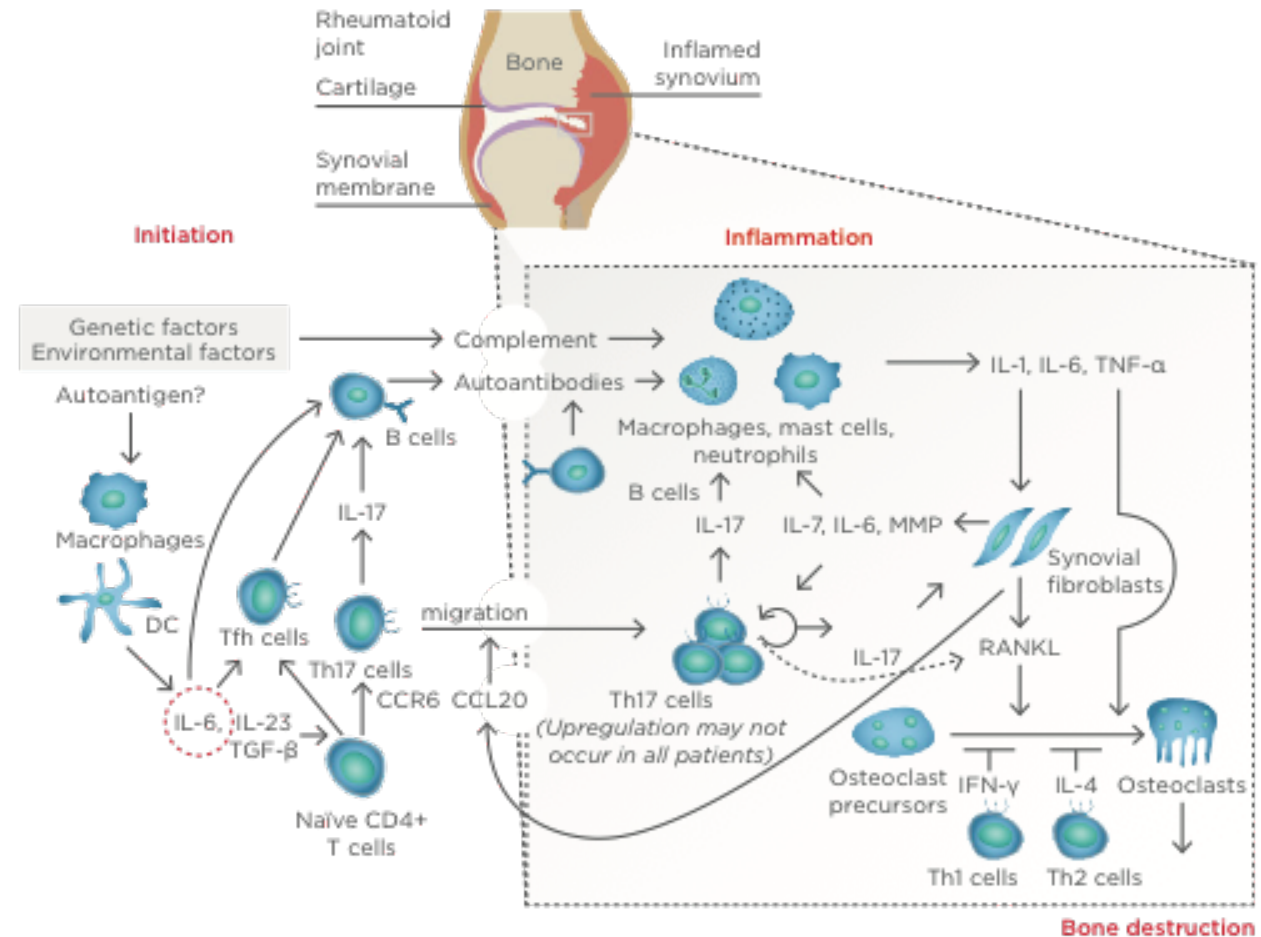
# Patogenesi della Citrullinazione



**Fig. 1.** Hypothetical etiological model for the development of ACPA-positive RA illustrating mechanisms of citrullination and tolerance breakdown in the lungs and oropharynx followed by the effector phase of pathogenesis in the joint.

# ARTRITE REUMATOIDE: Fasi

- Predisposizione genetica
- Antigeni

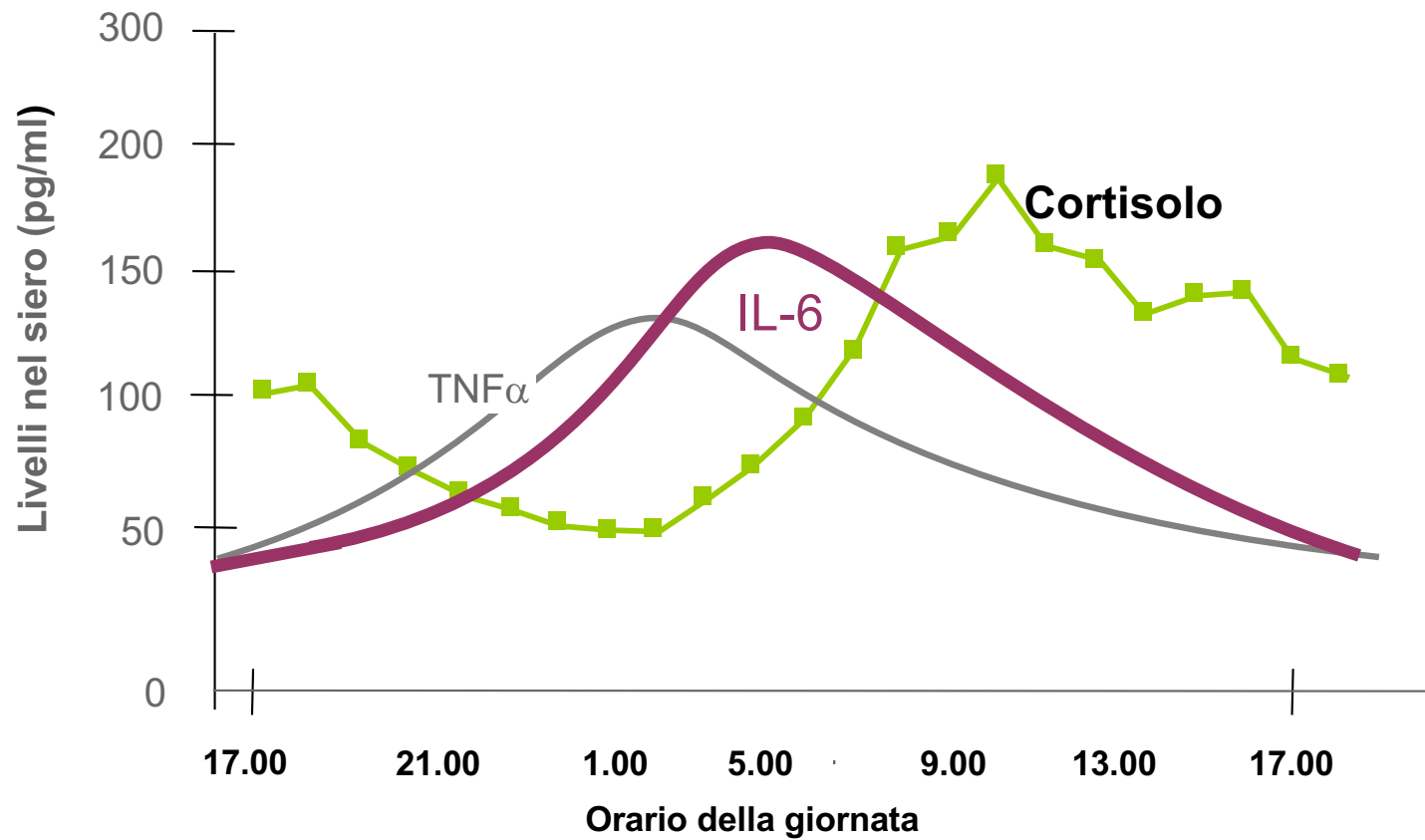


**Figure 1: Pathogenesis of rheumatoid arthritis.**

CCL20: chemokine ligand 20; CCR6: chemokine receptor Type 6; DC: dendritic cell; IFN-γ: interferon gamma; IL: interleukin; MMP: matrix metalloproteinases; RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; Tfh: T follicular helper; TGF-β: transforming growth factor-beta; Th: T helper; TNF-α: tumour necrosis factor-alpha.  
*Adapted from Komatsu et al.<sup>4</sup>*

- **Patogenesi:**
  - **Fase di Induzione (risposta innata)**
  - **Fase di Infiammazione (risposta antigene-specifica)**
  - **Fase distruttiva (mesenchimale)**

## Equilibrio circadiano di citochine pro-infiammatorie nel soggetto sano

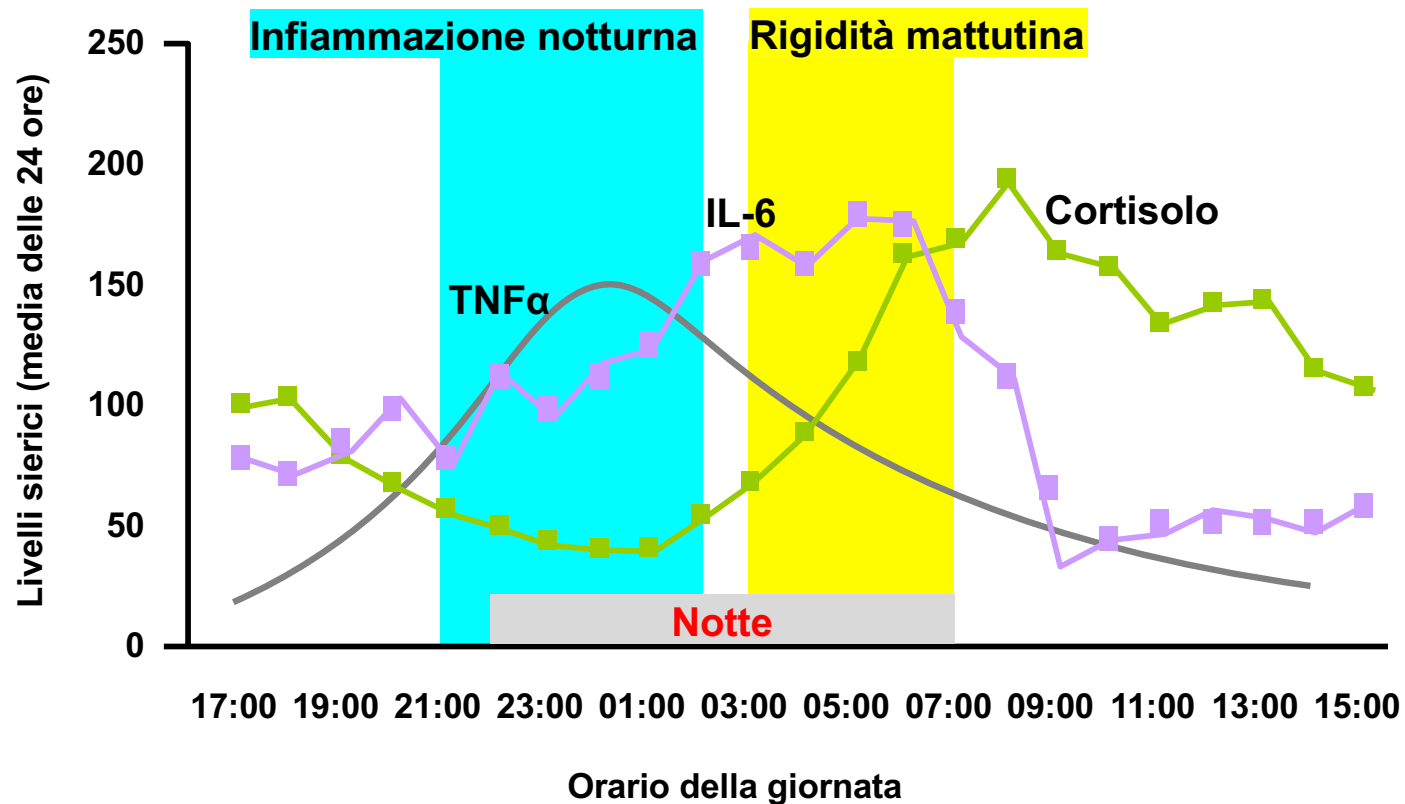


La produzione di Cortisolo contrasta l'attività delle citochine pro-infiammatorie

## AR presenta ritmi circadiani alterati, responsabili dei sintomi mattutini

Rilascio notturno di citochine pro-infiammatorie non è sufficientemente controbilanciato dal cortisolo anti-infiammatorio

=> sintomatologia mattutina



## AR presenta ritmi circadiani alterati, responsabili dei sintomi mattutini

Rilascio notturno di citochine pro-infiammatorie non è sufficientemente controbilanciato dal cortisolo anti-infiammatorio

=> sintomatologia mattutina

### IL-6

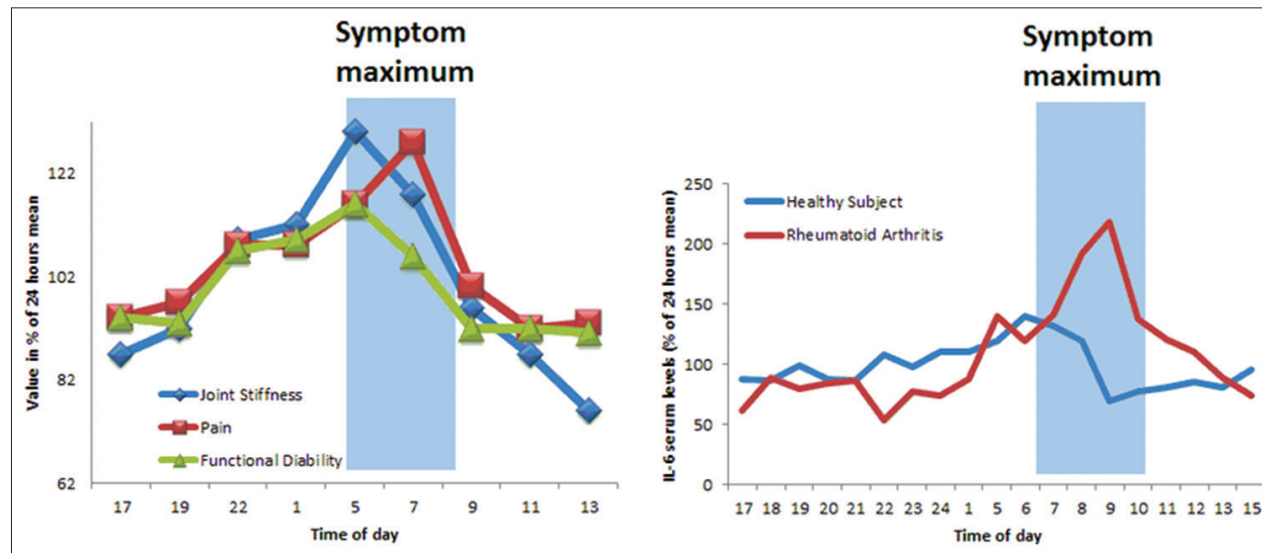


Figure 1: Circadian rhythm of symptoms and interleukin-6 (modified from reference 16)

La produzione di Cortisolo contrasta l'attività delle citochine pro-infiammatorie

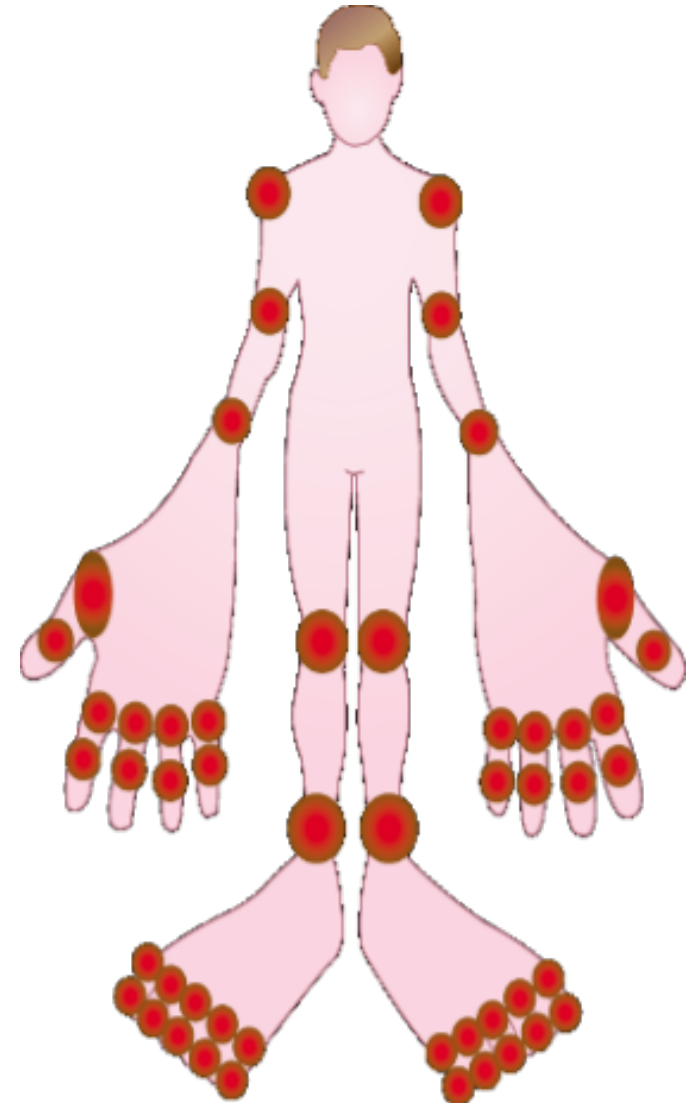
[https://youtu.be/nYjzI3Xc\\_0E](https://youtu.be/nYjzI3Xc_0E)

[https://youtu.be/bFls\\_9Huzbs](https://youtu.be/bFls_9Huzbs)



# ARTRITE REUMATOIDE: segni e sintomi

- **Dolore articolare simmetrico**
- **Tumefazione delle piccole articolazioni periferiche**
- **Rigidità articolare mattutina di durata variabile**
- **Dolenzia diffusa**
- ***Fatigue*, malessere e depressione**



## **ARTRITE REUMATOIDE: Decorso clinico**

- Inizio insidioso, da settimane a mesi
- Decorso clinico imprevedibile, per lo più progressivo

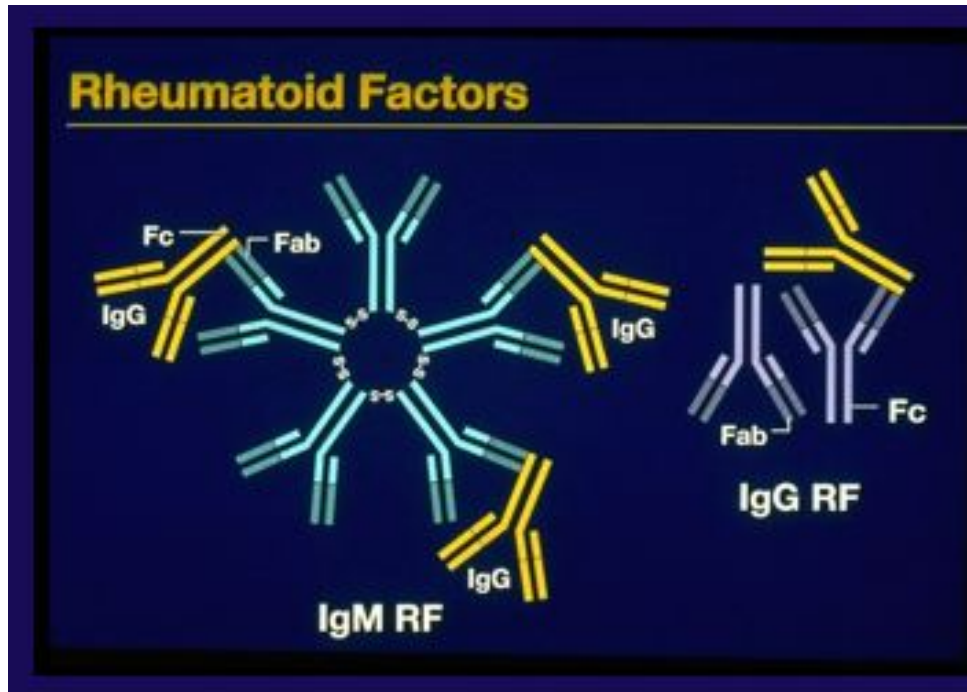
nei 2/3 la malattia è distruttiva e disabilitante  
nel 20% il decorso è lieve e intermittente  
il 10% può raggiungere una remissione completa

- Il 90% delle articolazioni danneggiate viene interessato nel primo anno



# Fattori Reumatoidi

- Autoanticorpi (principalmente IgM) diretti contro determinanti antigenici del frammento Fc delle immunoglobuline (IgG)
- Esistono FR anche di tipo IgA e IgG
- Il FR si associa a malattia articolare più severa e a manifestazioni extraarticolari; noduli e vasculite si osservano quasi esclusivamente in pazienti FR positivi
- **ATTENZIONE:**
  - ~1/3 dei pazienti AR e' FR-
  - Si ritrova anche in altre patologie autoimmuni (LES: 40%; SJOGRENN: 90%)
  - Si ritrova anche dopo infezioni (epatiti, TBC), malattie polmonari (fibrosi interstiziale, silicosi), infarto miocardico, e negli anziani



# Anti-CCP [ACPA] (anti-peptide ciclico citrullinato) o anti-citrullina

Gli anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) riconoscono una proteina epiteliale (**Filaggrina**) che è esposta a modificazioni che comportano la sostituzione di alcuni aminoacidi di arginina con altri di citrullina

## IMPORTANZA NELLA DIAGNOSI

- SONO PRODOTTI LOCALMENTE NELLE ARTICOLAZIONI INFIAMMATE
- SONO PRESENTI PRIMA DELLO SVILUPPO DI SINTOMI E PERCIO' UTILI NELLE NEGLI ESORDI DI PATOLOGIA DOVE LA DIAGNOSI PUO' ANCORA ESSERE INCERTA
- A DIFFERENZA DEL FATTORE REUMATOIDE NON SONO ASSOCIATI A INFEZIONI DA HCV

### Meta-analysis:

#### Diagnostic Accuracy of Anti-CCP Antibody and RF for Rheumatoid Arthritis

*Ann Intern Med.* 2007;146:797-808.

- 37 studi su anticorpi anti-CCP e 50 studi su RF
- sensibilità, specificità, e (+) o (-) Likelihood Ratios

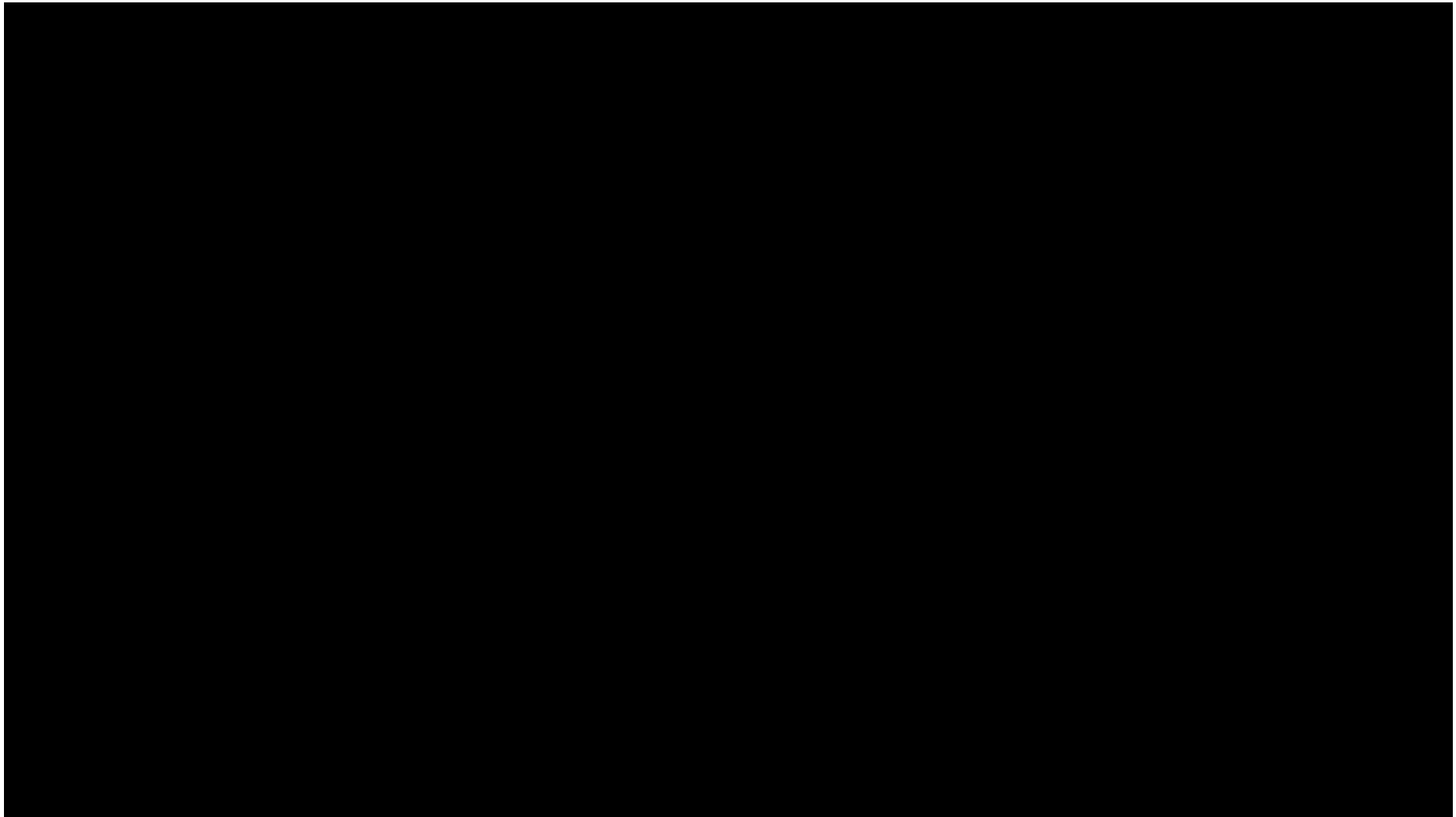
	Anti-CCP	RF
Sens.	67%	69%
Spec.	95%	85%
(+) LR	12.46	4.86
(-) LR	0.36	0.38

Tabella 2. Le due varianti dell'artrite reumatoide: caratteristiche distintive.

SUBSET	AR anti CCP pos	AR anti CCP neg
Fattori Genetici Predisponenti	HLA-DRB1 "SE" PTNP22 TRAF1-C5	HLA-DR3 IRF5
Fattori Ambientali Predisponenti	Fumo di sigaretta	Infezioni in età adulta
Rischio di erosioni	Elevato	Basso
Rischio di Manifestazioni Cliniche Extra-Articolari	Elevato	Basso
Rischio di disabilità	Elevato	Basso
Rischio di fallimento dei DMARDS e antiTNF $\alpha$	Maggiore	Minore

## Reumatologia e medicina di precisione: ruolo degli anticorpi anti-citrullina

<https://youtu.be/RpaubCfORvI>

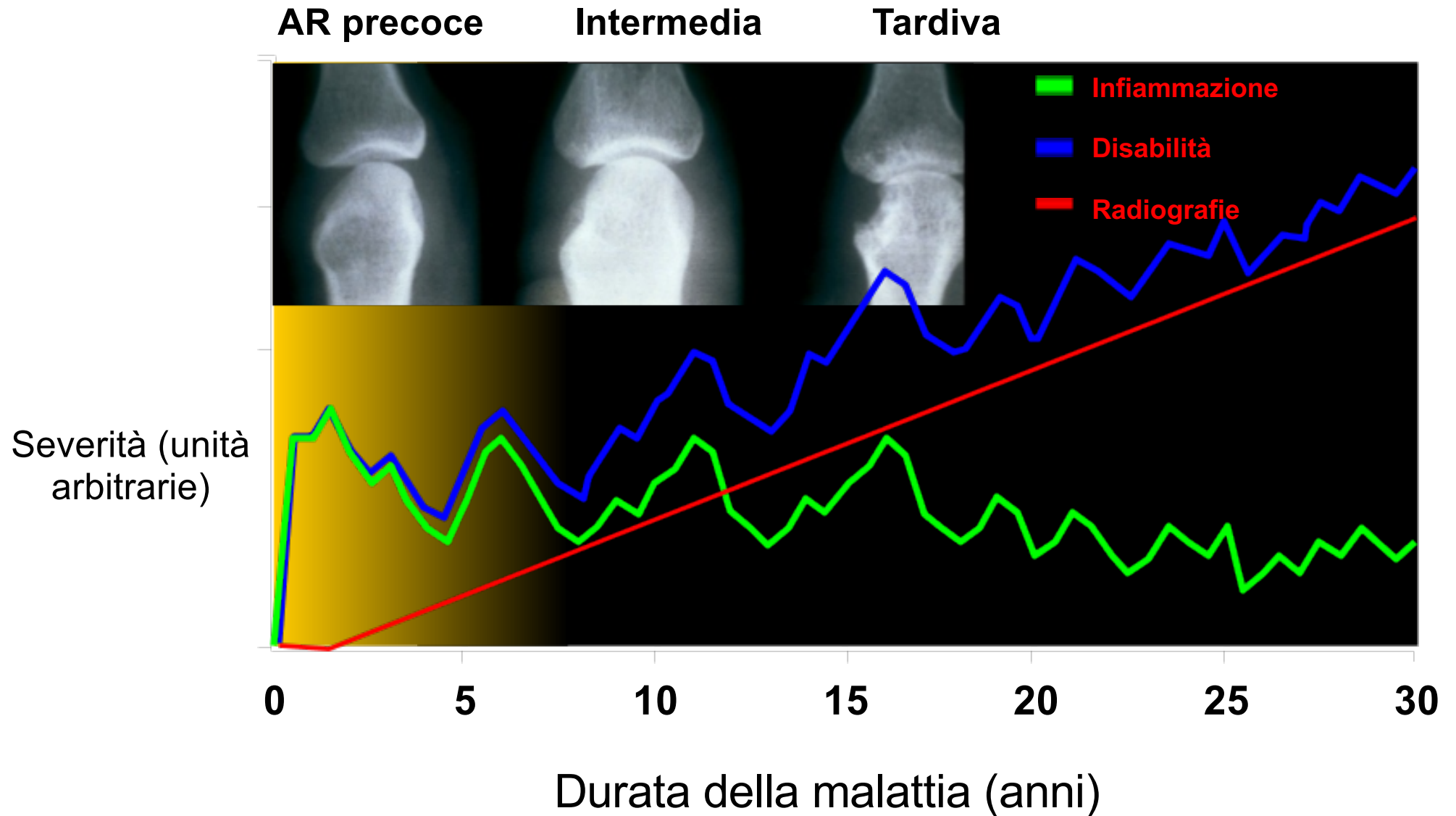


# Criteri diagnostici per Artrite Reumatoide

- 1 Rigidità mattutina ( $\geq 1$  h)
- 2 Artrite di 3 o più articolazioni (IFP, MCF, polsi, gomiti, ginocchia, caviglie, MTF)
- 3 Artrite di almeno una articolazione della mano (polso, MCF, IFP)
- 4 Artrite simmetrica (bilaterale a carico della medesima area articolare)
- 5 Noduli reumatoidi
- 6 Positività FR sierico
- 7 Modificazioni radiologiche (caratteristiche: mani e polsi)

**N.B. : Criteri 1,2,3,4 presenti per almeno 6 settimane**

# Progressione dell' AR

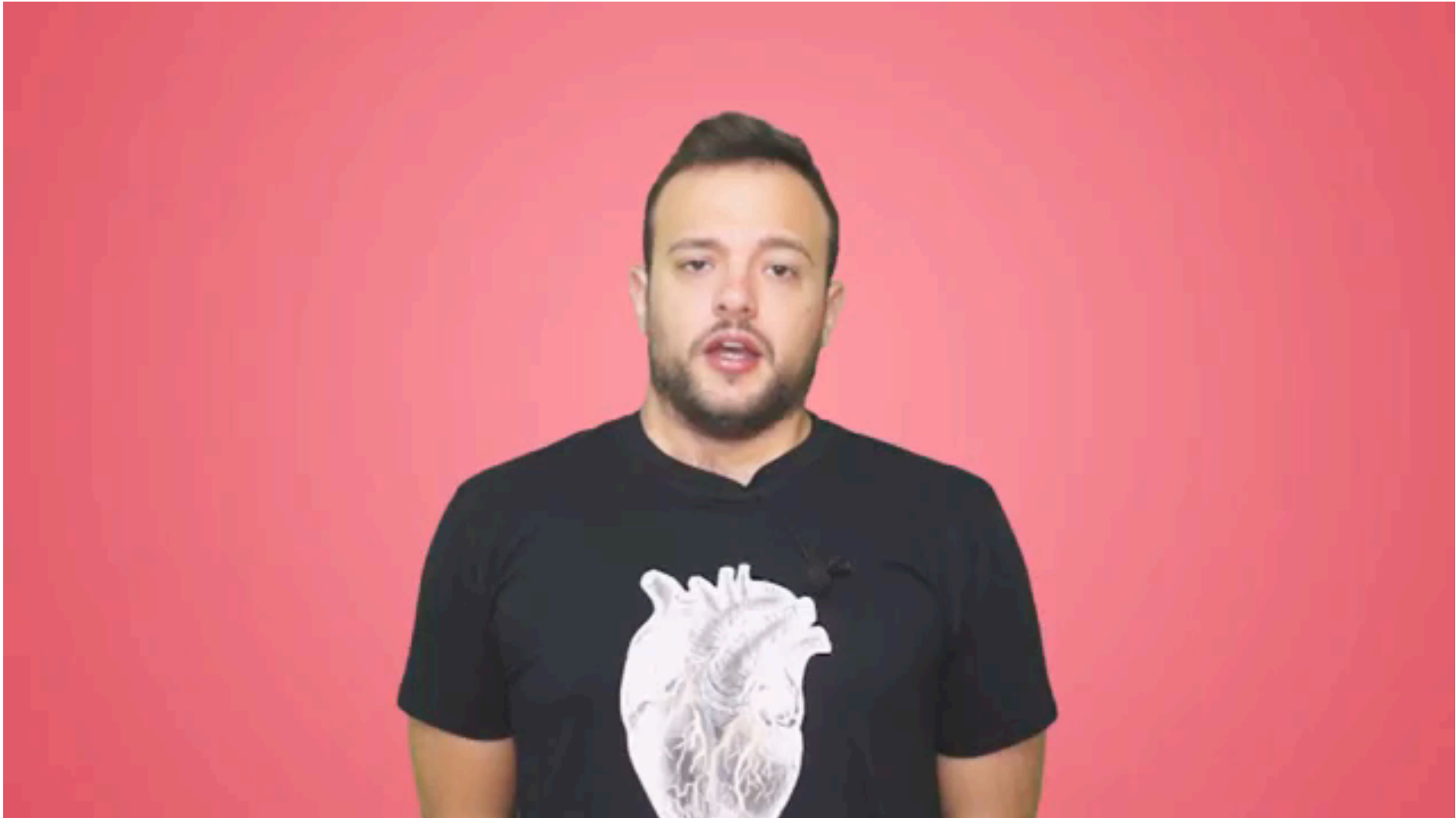


# Evoluzione

- ✓ **La AR riduce l'aspettativa di vita di 5-10 anni, con un indice di mortalità (Standardised Mortality Ratio) pari a 1.8-2.5.**
- ✓ **Le principali cause di decesso sono le infezioni, l'interessamento polmonare e le malattie cardiovascolari.**
- ✓ **I pazienti sviluppano generalmente una moderata disabilità nei primi due anni di malattia.**
- ✓ **Il 44% è inabile al lavoro 10 anni dopo l'esordio della malattia.**
- ✓ **Fattori prognostici negativi nell'AR all'esordio: positività del fattore reumatoide; presenza di HLA-DR4; elevato numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte; elevati valori di VES e PCR; precoce comparsa di erosioni radiologiche; elevati livelli di incapacità funzionale e disabilità (HAQ); avverse condizioni socio-economiche; basso grado di scolarità; presenza di manifestazioni extra-articolari.**



<https://youtu.be/q1a2Ttm-Wvo>



# Terapie

## FANS CORTICOSTEROIDI DMARDS FARMACI BIOLOGICI

Tabella 1. Farmaci per la cura dell'Artrite Reumatoide

FARMACI ATTIVI SUI SINTOMI	FARMACI ANTI-REUMATICI	FARMACI BIOLOGICI
	Methotrexate	Infliximab (Remicade)
Anti-infiammatori non steroidei	Leflunomide (Arava)	Etanercept (Enbrel)
Cortisonici a basso dosaggio	Ciclosporina (Sandimmun)	Anakinra (Kineret)
	Salazopirina (Salazopyrin)	Adalimumab (Humira)
	Idrossiclorochina (Plaquenil)	Mabthera (Rituximab)
	Sali d'oro (Fosfocrisolo)	

## **FANS**

- **PROPRIETA' ANALGESICHE ED ANTIINFIAMMORIE.**
- **CONTROLLO SINTOMATOLOGIA**
- **NON ALTERANO IL DECORSO E LA DISTRUZIONE ARTICOLARE**
- **EFFETTI SIMILI TRA LORO IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITA'**

## **CORTICOSTEROIDI**

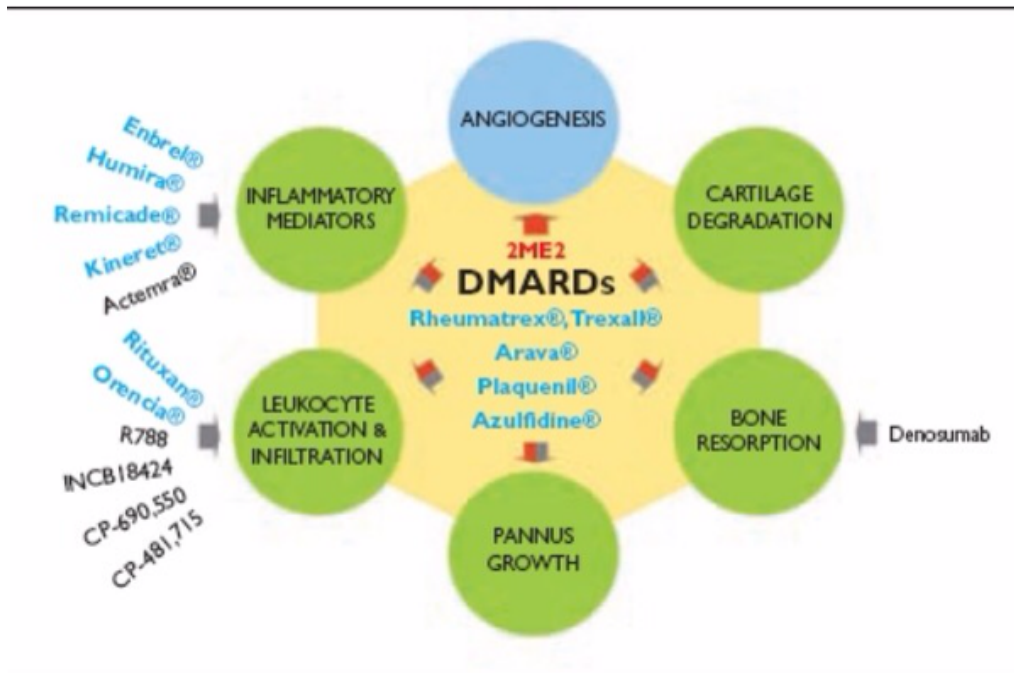
- **BASSE DOSI PER OS ED INIEZIONI LOCALI SONO ALTAMENTE EFFICACI SUI SINTOMI**
- **RIDUCONO ATTIVITA' INFIAMMATORIA E COADIUVANO LA RISPOSTA AI DMARDs MA NON FERMANO LA DISTRUZIONE ARTICOLARE**
- **DETERMINA RIDOTTO ASSORBIMENTO DI CALCIO CON RISCHIO DI PERDITA DI MASSA OSSEA**

- Farmaci associati dal comune utilizzo nel trattamento delle patologie reumatiche che agiscono sui meccanismi patogenetici (meccanismi dello sviluppo) delle malattie infiammatorie, capaci di rallentare o, meno frequentemente, di interrompere la progressione della malattia.

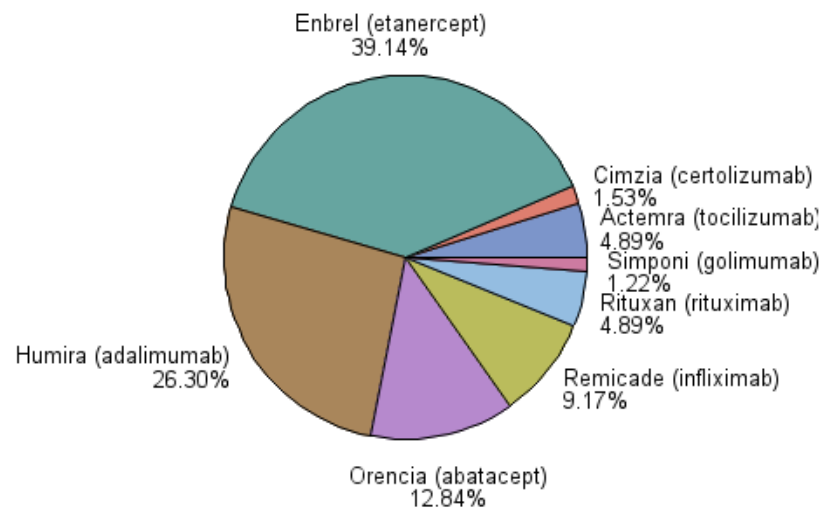
- Definiti “farmaci di fondo” perché, a differenza dei FANS, non sono semplicemente sintomatici ma agiscono sui meccanismi.
- La loro azione fondamentale viene svolta a livello di alcune cellule del sistema immunitario.
- Diverse classi farmacologiche, ma soprattutto con azione:
  - immunomodulatrice** (Clorochina, Idrossiclorochina, Sulfasalazina) e
  - immunosoppressiva** (Azatioprina e Methotrexate, Leflunomide, Ciclosporina e Micofenolato Mofetile)

## DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) Farmaci antireumatici modificanti la malattia

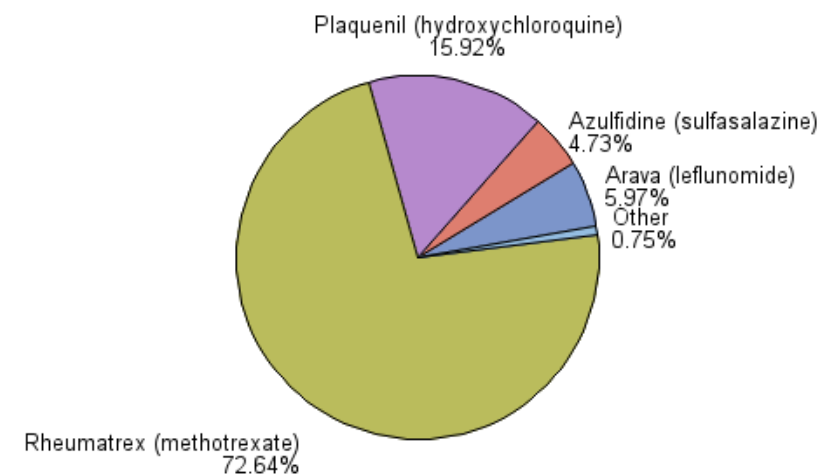
Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (2, 3, 6, 7)						
	MOA	Indication	Dose	Adverse Effects	Monitoring	Contraindications
Methotrexate (MTX)	MTX inhibits cytokine production, inhibits purine biosynthesis, and may stimulate release of adenosine, all of which may lead to its anti-inflammatory properties.	First choice DMARD as monotherapy or combination therapy  Co-prescribed with biologic agents	7.5 – 25 mg weekly PO, SC, or IM  Doses >15 mg/wk are given parenterally  Co-prescribe with folic acid 5 – 10 mg/week, 24 hr after MTX ( <i>why?</i> ) because MTX is FA antagonist, so it (+) FA deficiency that participates in MTX toxicity. So co-administration of FA reduces MTX adverse effects	<b>Common:</b> nausea and vomiting, mucositis, alopecia, elevated liver enzymes, anaemia, neutropenia  <b>Less frequent:</b> pneumonitis, teratogenic and abortifacient	- Baseline chest x-ray  - CBC and liver transaminase test within the first month of treatment and thereafter 3-6 months  - Albumin blood level; check periodically; sign of liver toxicity	Pregnancy and lactation, alcoholism, liver disorders, renal failure, bone marrow suppression, interstitial lung disease.  Caution in HIV-positive patients.  Counsel patient to avoid alcohol (risk of liver injury)
Hydroxychloroquine (HCO)	Unknown	Mild RA or as part of combination therapy	4g/kg/day (generally 200mg 3-5 times per week), PO  Onset of action: 6 wks	Safe and well tolerated (lack of myelosuppressive, hepatic, and renal toxicities)  <b>Common:</b> GI intolerance – managed by taking dose with food, skin hyperpigmentation, headache, dizziness  <b>Less frequent:</b> retinopathy, myopathy	Baseline and annual ophthalmological assessment  Inform patients to report any visual change	
Leflunomide	It is a pyrimidine synthesis inhibitor that blocks autoimmune antibodies and inflammation. It also inhibits dihydroorotate dehydrogenase, an enzyme in the de novo pyrimidine synthesis pathway and has antiproliferative activity.	Monotherapy or in combination with MTX	Loading dose of 100 mg daily for 3 days followed by a maintenance dose of 20 mg/day orally, but 20 mg on alternate days can be used	Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, alopecia, liver toxicity (elevated liver enzymes), skin rash, bone marrow toxicity  Teratogenic in both male and female patients	Alanine transaminase test monitored monthly and periodically thereafter.  CBC with platelets (for bone marrow toxicity) monitored monthly for 6 months and then every 6-8 wks thereafter.	Pregnancy and lactation, suspension is recommended 2 yrs before pregnancy; alternatively, cholestyramine washout to remove its active metabolite.  Liver disorders
Sulfasalazine (SSZ)	It acts locally to inflammatory response and systemically inhibits prostaglandin synthesis.	Monotherapy if MTX not tolerated or CI, or as part of combination therapy	1-3 g/day, PO  Onset of action: 2 months	Use of SSZ is limited by its adverse effects.  <b>GI intolerance</b> (anorexia, nausea, vomiting) – minimized by gradually increasing the dose, dividing the dose throughout the day, or using enteric-coated preparations. <b>Rash</b> – antihistamines and CS. <b>Leucopenia, alopecia, stomatitis, elevated liver enzymes, myelosuppression.</b> It may turn patient's skin and urine a yellow-orange color – educate patient not to stop therapy; not clinical risk.	CBC and liver transaminase test within the first 1-2 months of treatment and thereafter 3-6 months	Drug Interactions: - SSZ's absorption decreases with co-administration with antibiotics (as antibiotics destroy colonic bacteria) or iron supplements (as SSZ binds to iron). - SSZ potentiates warfarin's effect by displacing it from protein-binding sites – close monitoring for patient's international normalized ratio.



## Farmaci biologici



**BIOLOGICS**



**NON-BIOLOGICS**

# Farmaci biologici

**Farmaci che bloccano l'attività infiammatoria del TNF- $\alpha$  e che hanno indicazione per la cura dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante e dell'artropatia psoriasica.**

- **Infliximab** (Remicade): somministrato per EV ogni 4-6 settimane
- **Etanercept** (Enbrel): somministrato Sotto Cute (SC) 1 volta ogni settimana
- **Adalimumab** (Humira): somministrato SC 1 volta ogni 2 settimane.
- **Certolizumab** (Cimzia): somministrato SC; all'inizio una dose da carico poi si prosegue una volta ogni 2 settimane.
- **Golimumab** (Simponi) somministrato SC 1 volta ogni 30 giorni.

**Farmaci Biologici che bloccano altre citochine infiammatorie coinvolte in alcune specifiche malattie reumatiche.**

- **Anakinra** (Kineret) blocca il recettore dell'IL-1; somministrato 1 volta/giorno SC. E' utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide giovanile e dell'adulto.
- **Abatacept** (Orencia) lega bloccandoli i recettori che attivano il linfociti T (CD80 e CD86). Somministrato SC una volta alla settimana. E' utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide.
- **Rituximab** (Mabthera) causa la riduzione dei linfociti B. Si somministra EV. Utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide e per le vasculiti.
- **Tocilizumab** (Roactemra) lega, bloccandoli, i recettori dell'IL6; si somministra EV . Utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide.
- **Belimumab** (Benlysta) impedisce la maturazione dei linfociti B bloccando un loro fattore di crescita il "BLyS". Si somministra EV. Utilizzato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico.

<https://youtu.be/L13pGJ7n58U>



## Artrite Reumatoide: biomarcatori per predire la risposta alle terapie

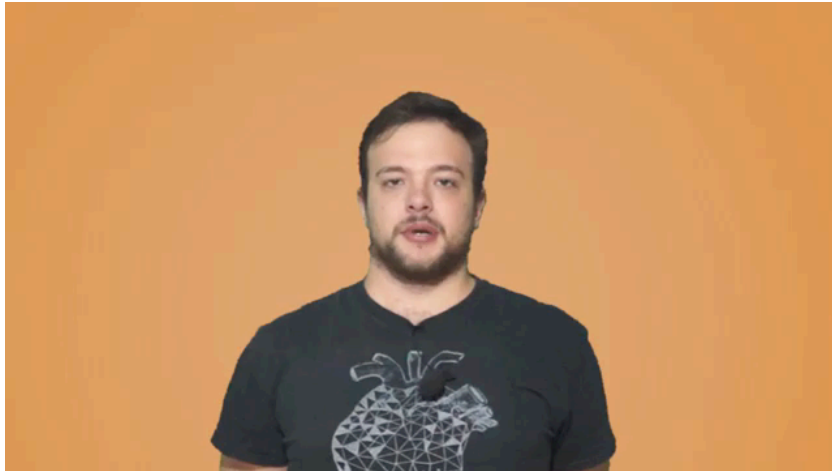
<https://youtu.be/VDkUQH1ZhqI>





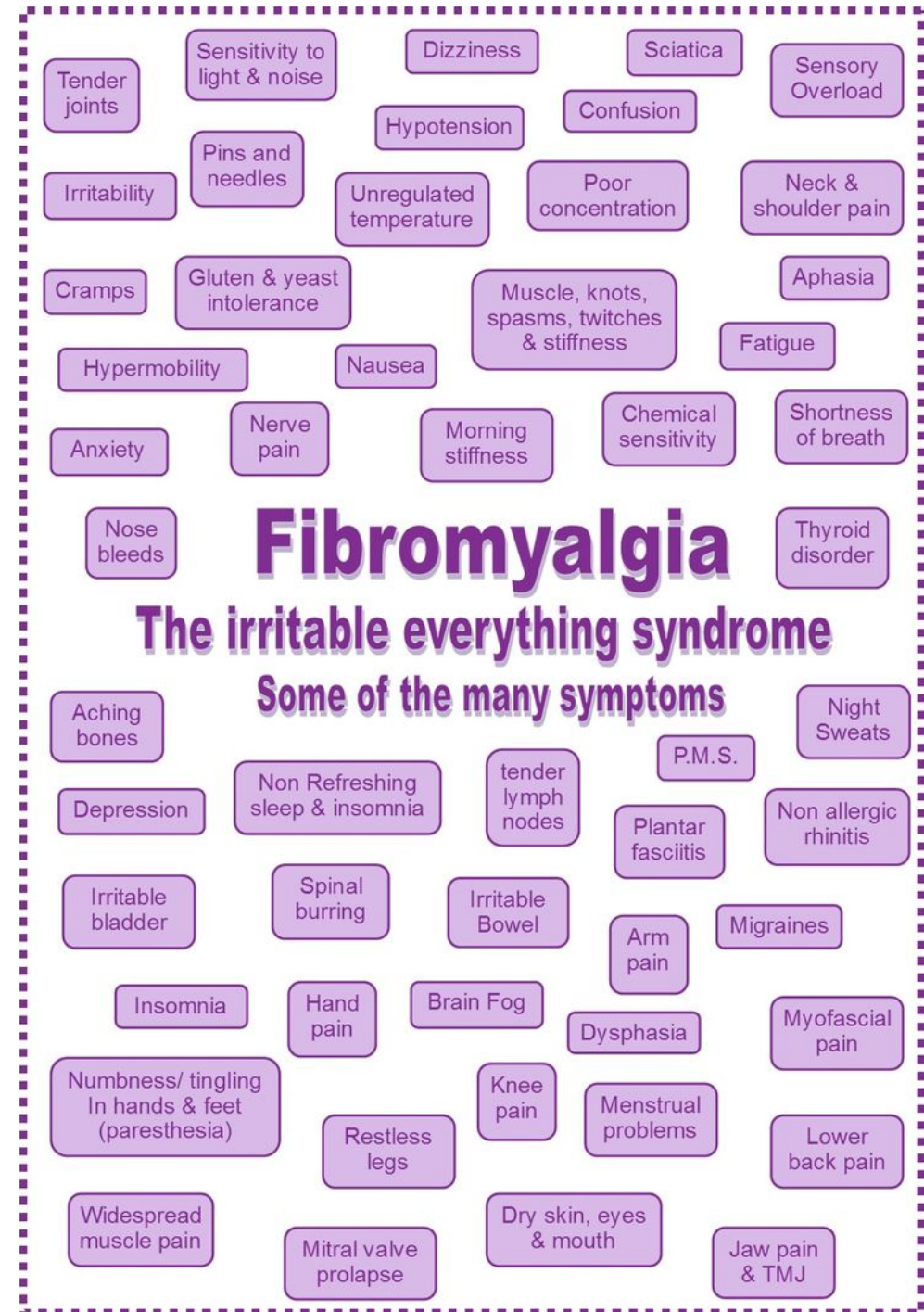
# Fibromialgia

[https://youtu.be/F9NOY-1\\_rCQ](https://youtu.be/F9NOY-1_rCQ)



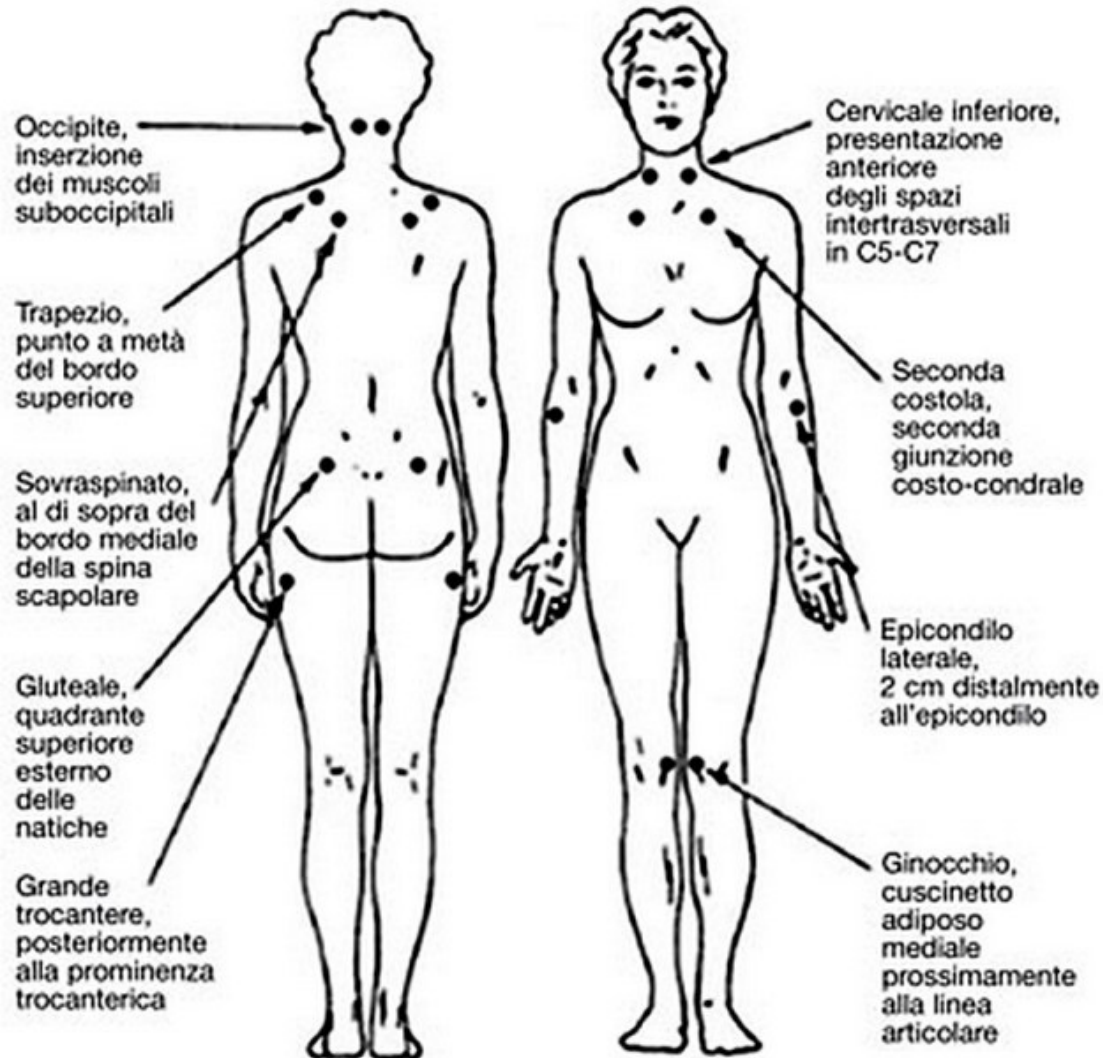
- Nel 1977 American College of Rheumatology identifica FM
- Nel 1990 fissa i criteri diagnostici
- Nel 1992 OMS la riconosce fra le malattie reumatiche.
- La Società Italiana di Reumatologia la classifica fra i Reumatismi Extrarticolari

Wolfe F., Smithe HA, Yunus M.A., The American College of Rheumatology 1990: Criteria for the classification of fibromyalgia: Arthritis Rheum. 1990;33:160-172



# Fibromialgia

Termine "**FIBROMIALGIA**" (**FM**) deriva da "**fibro**" che indica i tessuti fibrosi (come tendini e legamenti) e "**mialgia**" che significa dolore muscolare.



- Malattia cronica non articolare
- Sindrome dolorosa cronica, caratterizzata da dolore muscolare diffuso
- Il dolore muscoloscheletrico è il sintomo principale: evocabile alla digitopressione in punti elettivi di dolorabilità “ tender points ” (TPs) fondamentali per la diagnosi.
- Sindrome da sensibilizzazione centrale
  
- Colpisce il 2-5% della popolazione generale (in Italia, almeno 1000000 pz)
- Netta prevalenza nel sesso femminile (rapporto donne:uomini 10:1)
- Alta prevalenza in donne bianche tra 20 e 50 anni
- E' più comune nei figli di pazienti con FM, è presente pertanto una componente familiare.
- Sono molto importanti fattori ambientali.

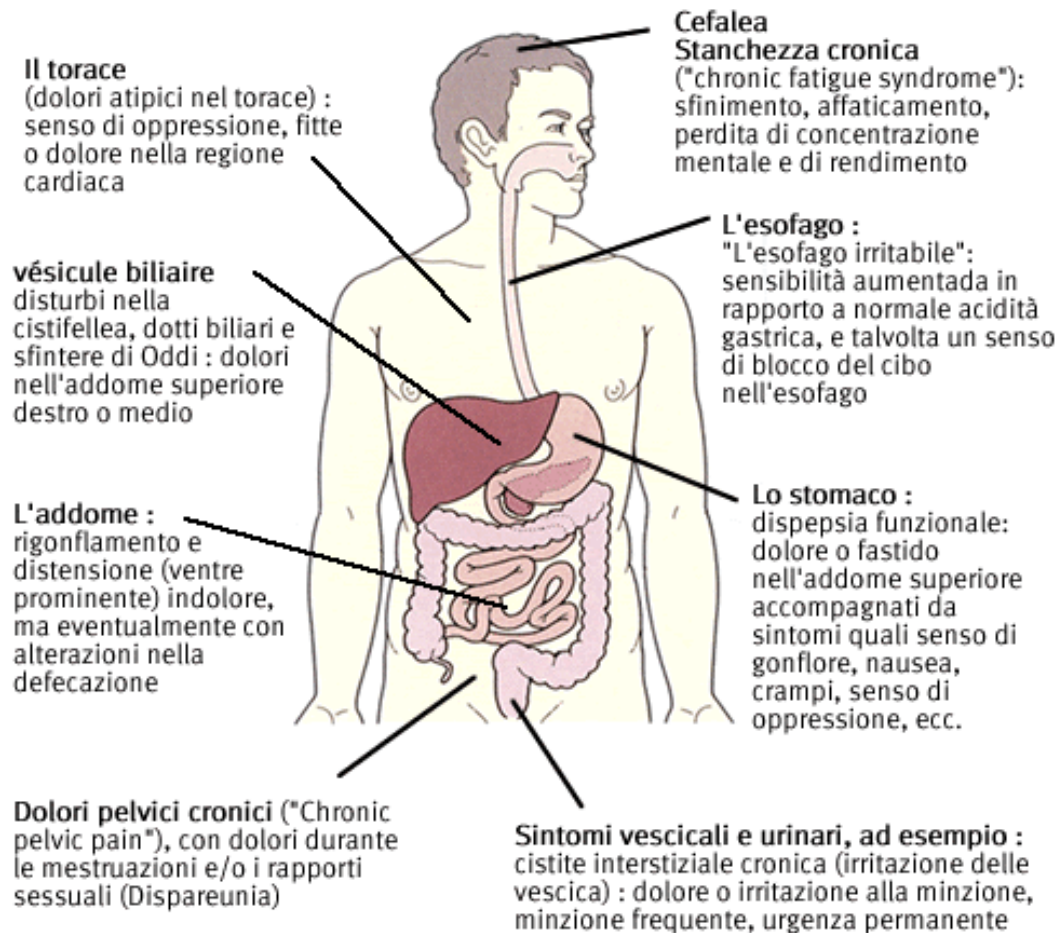
# Fibromialgia

**Colpisce i muscoli causando un aumento di tensione muscolare: tutti i muscoli (dal cuoio capelluto alla pianta dei piedi) sono in costante tensione.**



- **Numerosi disturbi:**
  - ✓ i muscoli "tesi" sono causa di dolore che in alcuni casi è localizzato (le sedi più frequenti sono il collo, le spalle, la schiena, le gambe), ma spesso è diffuso
  - ✓ i muscoli in tensione provocano rigidità e possono limitare i movimenti o dare una sensazione di gonfiore a livello delle articolazioni
  - ✓ i muscoli contratti è come se lavorassero costantemente per cui sono sempre stanchi e si esauriscono con grande facilità: chi è affetto da FM si sente sempre stanco e si affatica anche per minimi sforzi
  - ✓ i muscoli ipertonici non permettono di riposare in modo adeguato: chi è affetto da FM ha un sonno molto leggero, si sveglia più volte durante la notte e al mattino, anche se gli sembra di avere dormito, si sente più stanco di quando si è coricato (si parla di "sonno non ristoratore").
- **Tensione muscolare si riflette a livello dei tendini => diventano dolenti in particolare nei loro punti di inserzione: questi punti tendinei dolenti, insieme ad alcuni punti muscolari, evocabili durante la visita medica con la semplice palpazione, sono una caratteristica peculiare della FM => "Tender Points"**

## Sintomi ...



- **Dolore diffuso** ("mi fa male dappertutto").
- **Dolore cronico** della durata di oltre 3 mesi.
- **Rigidità muscolare inferiore ai 60 minuti.**
- **Astenia e facile stancabilità muscolare.**
- **Consultati molti medici e nessuna terapia è stata efficace.**

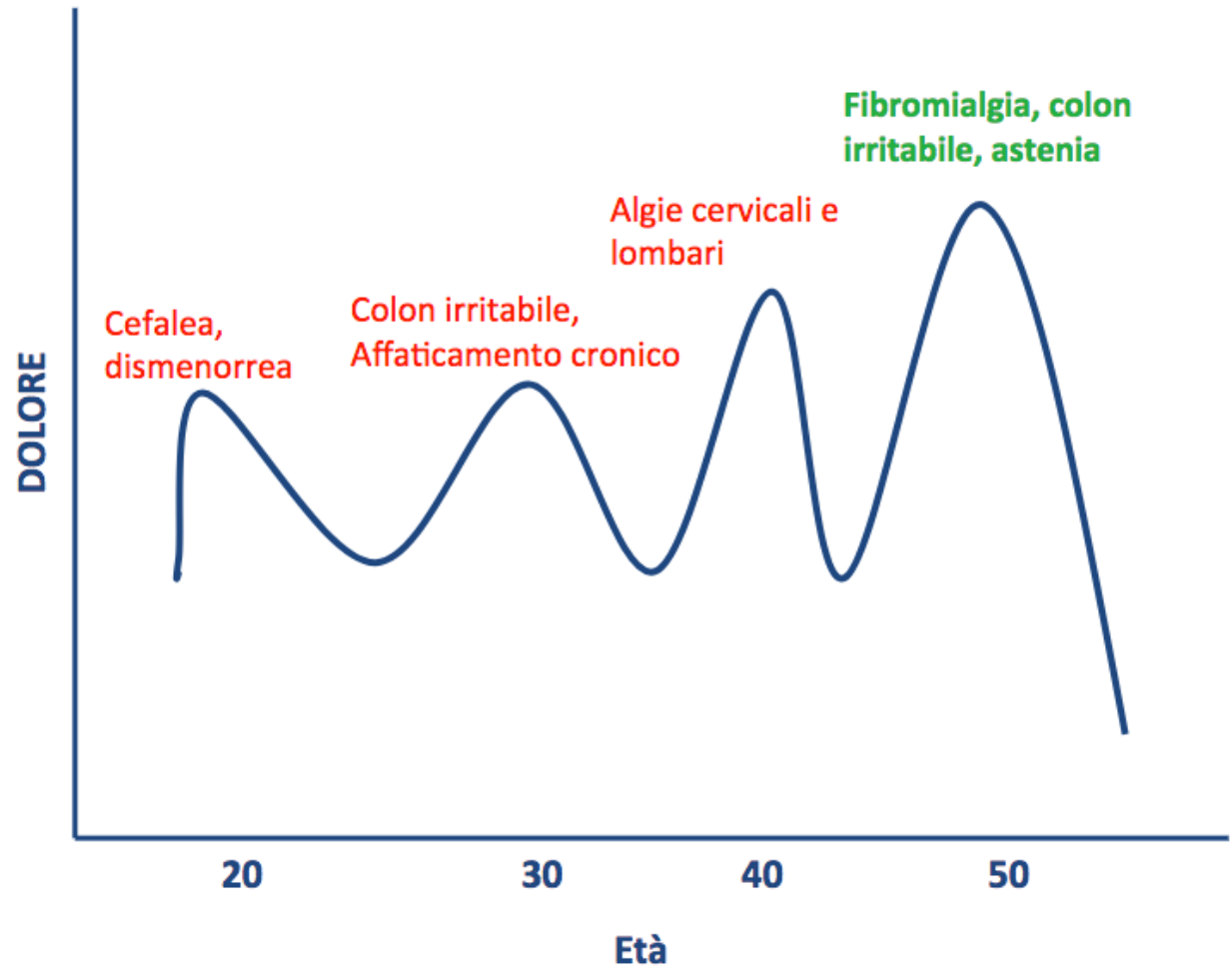
- **Sonno senza riposo** (tipiche anomalie alfa-delta, assenza di sonno profondo)
- **Colon irritabile (60%), dispepsia**
- **Stato d'ansia o stato depressivo**
- **Metereopatia**
- **Cefalea (40-60 %), confusione mentale**
- **Sensazione di tumefazione articolare**
- **S. uretrale femminile (12%), dismenorrea (45%)**

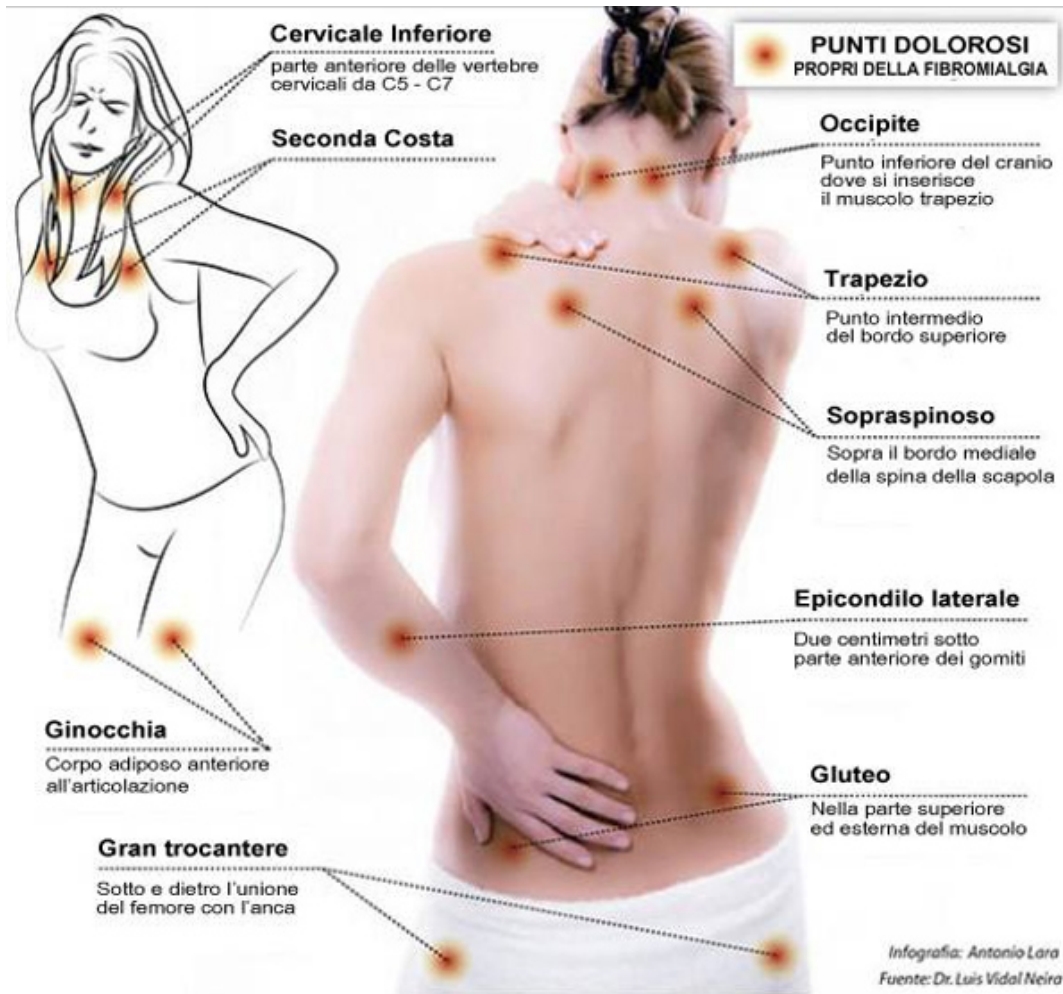
**Nessun medico  
mi guarisce!**

## Domande da rivolgere al paziente, che possono orientare verso la diagnosi di Fibromialgia

- **Alla mattina si sente più stanco di quando è andato a dormire?**
- **Sente dolori diffusi?**
- **Si stanchi al minimo sforzo?**
- **Soffre di gastrite o colon irritabile?**
- **Ha spesso cefalea o vertigini?**
- **Sono anni che si lamenta, ma nessun medico l'ha guarita?**

### Il decorso tortuoso del paziente fibromialgico





## DIAGNOSI

- **Dolore diffuso da almeno tre mesi**
- **Pressione causa dolore localizzato in 11 TP su 18**

Pressione di circa 4 Kg/cm<sup>2</sup> (= sbiancamento del letto ungueale alla pressione).

- **Scala di sintomi composta da:**

- ✓ problemi cognitivi,
- ✓ sonno non ristoratore,
- ✓ fatica + un elenco di sintomi somatici

### Criteria dell' American College of Rheumatology 1990

I TP sono siti anatomici distribuiti nel sistema muscoloscheletrico, posizionati tipicamente nei ventri muscolari, sulle inserzioni tendinee e sulle protuberanze ossee.

I meccanismi anatomici e fisiologici della presenza e delle cause dei TP hanno ricevuto grande attenzione ma la loro origine rimane poco chiara.

## Diagnosi clinica

- Non deve essere presente una condizione che possa spiegare il dolore (Reumatismi extrarticolari/infiammatori)
- ESAMI :
  - Normalità degli indici di flogosi ( Ves, pcr).
  - Possibilità di positività aspecifica di ANA a basso titolo (1/80)

**fMRI/ PET con 2kg di pressione**

### Fibromialgici

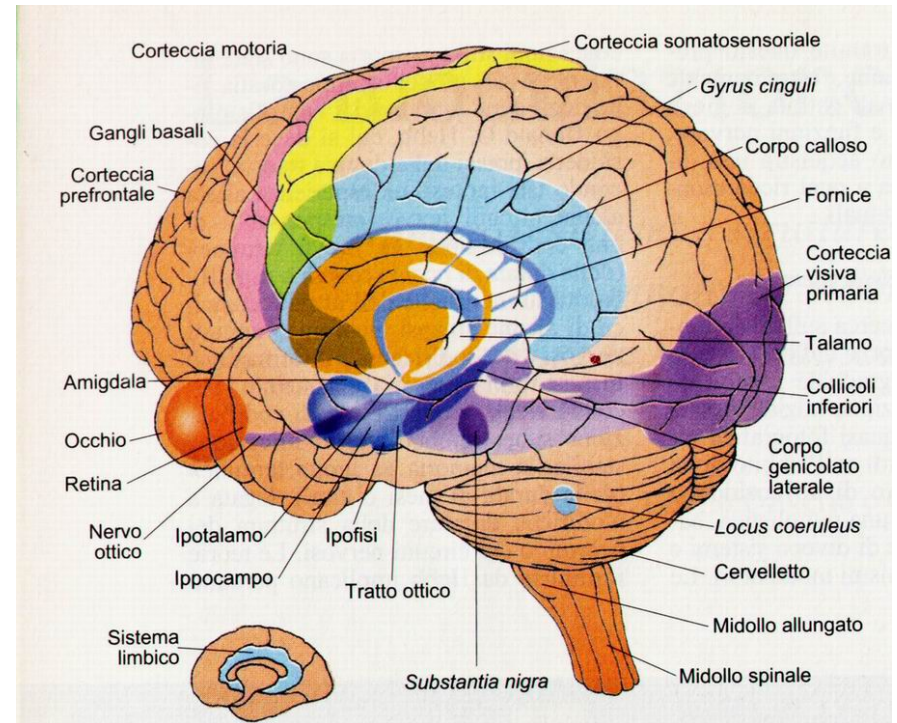
Notevole attività neuronale :

- Insula
- Corteccia somatosensoriale
- Putamen e caudato
- Cervelletto e giro medio frontale

### Soggetti Sani:

- Attività neuronale (Lobo parietale inferiore)

**PET evidenza di diminuzione dei recettori dei mu-oppioidi (ligando selettivo MOR, [11C]carfentanil (CFN)) perché occupati da alti livelli di oppioidi endogeni prodotti dai pazienti fibromialgici**

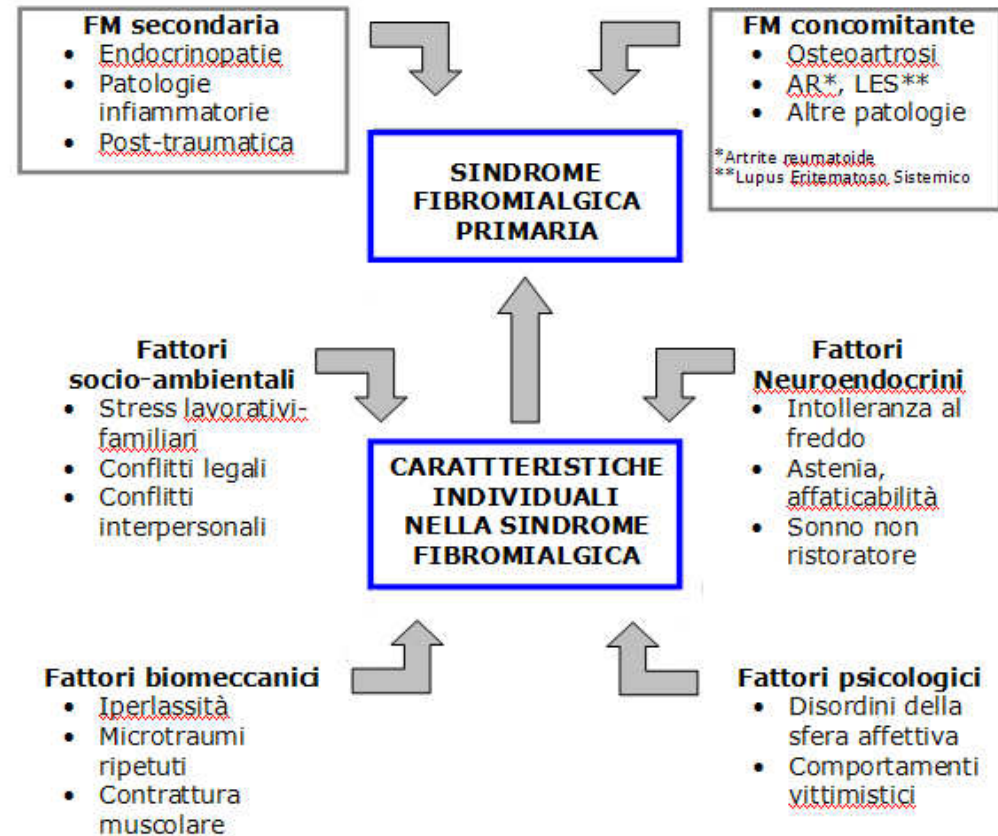


# Cosa si sa della Fibromialgia

- **Non è una malattia psicosomatica**
- **Esiste una familiarità**
- **Non è una malattia "periferica"** (no alterazioni dei muscoli o dell'inserzioni tendinee)
- **Spesso si può risalire ad un evento scatenate:** tutti i fattori scatenanti descritti hanno in comune probabilmente la capacità di agire a livello midollare o cerebrale
- **Dimostrate alterazione a livello di neuro-trasmittitori del SNC modulatori del sonno e del dolore** (Diminuzione di: Seratonina, 5 idrossi-triptofano, melatonina. Aumento di 3 volte sostanza P)
- **Scarsa efficacia di FANS ed altri analgesici:** tutti i farmaci dimostrati attivi agiscono sul SNC
- **Talvolta si associa a una connettivite o a una AR**



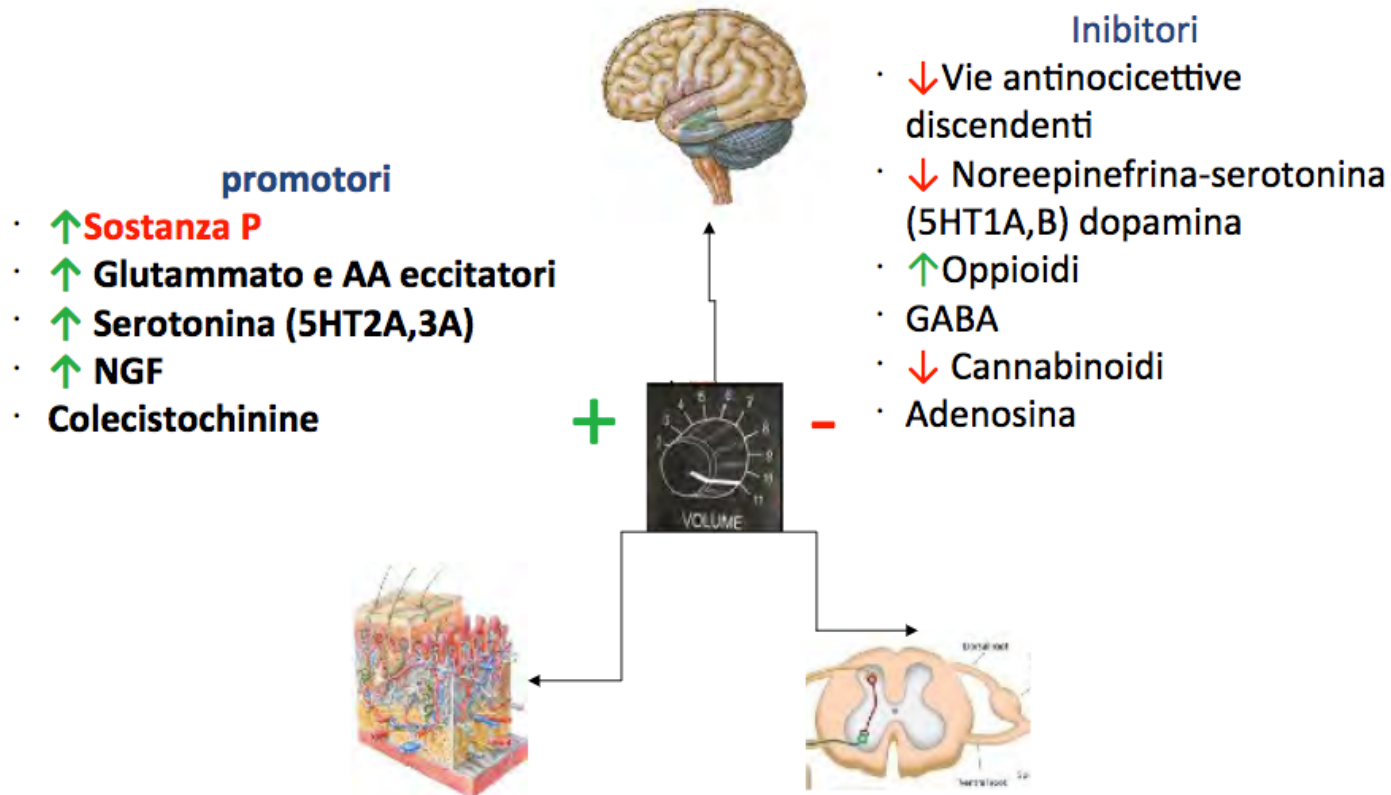
# Fibromialgia = malattia multifattoriale



# Fibromialgia = DOLORE

Due caratteristiche principali della FM sono **Iperalgesia** e la **Allodinia**.

- **Iperalgesia:** percezione di dolore molto intenso in risposta a stimoli dolorosi lievi
- **Allodinia:** percezione di dolore in risposta a stimoli normalmente non dolorosi.



Russel IJ. Arthritis and Rheum 1994  
Bradley LA. Arthritis and Rheum 1999

# Fisiopatologia

- **La dolorabilità non confinata ai TP ma correlata con la media dei tender**
- **Correla con i livelli di stress (ipervigilanza)**
- **Bassa soglia anche per stimoli termici elettrici sonori**
- **Iperattività dell'insula** (attività di integrazione sensoriale posteriore ed anteriore associata con processazione emozionale degli stimoli)
- **Iperattività del sistema simpatico**

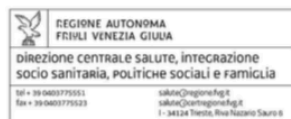
## Alterazioni del Sistema Immunitario

- **↑ IL-1:** iperalgesia, fatica, mialgia, disturbo del sonno.
- **↑ IL-1 Ra:** stress.
- **↑ IL-2:** mialgia, disfunzioni cognitive.
- **↑ IL-6:** stress, fatica, depressione, attivazione SNS, stimolazione del rilascio di sostanza P.
- **↑ IL-8:** stimolazione della produzione di sostanza P.

## Alterazioni neuroendocrine

- **↑ valori basali del cortisolo**
- **Mancata risposta di cortisolemia al test di soppressione al desametazone** (McCain e Tibe 1989, Ferraccioli 1990, Griep 1998)
- **Riduzione escrezione urinaria giornaliera del cortisolo**
- **Stimolazione con ACTH: risposta inferiore /nessuna differenza su cortisolemia** (Griep 1998 Griep 1993)
- **↑ valori del ACTH**
- **Alterazione del ritmo circadiano del CRH e ACTH**
- **Ridotta risposta surrenalica per esaurimento da simulazione cronica**
- **↓ della serotonina abolisce il ritmo circadiano del cortisolo**

# Aspetti economici della FM

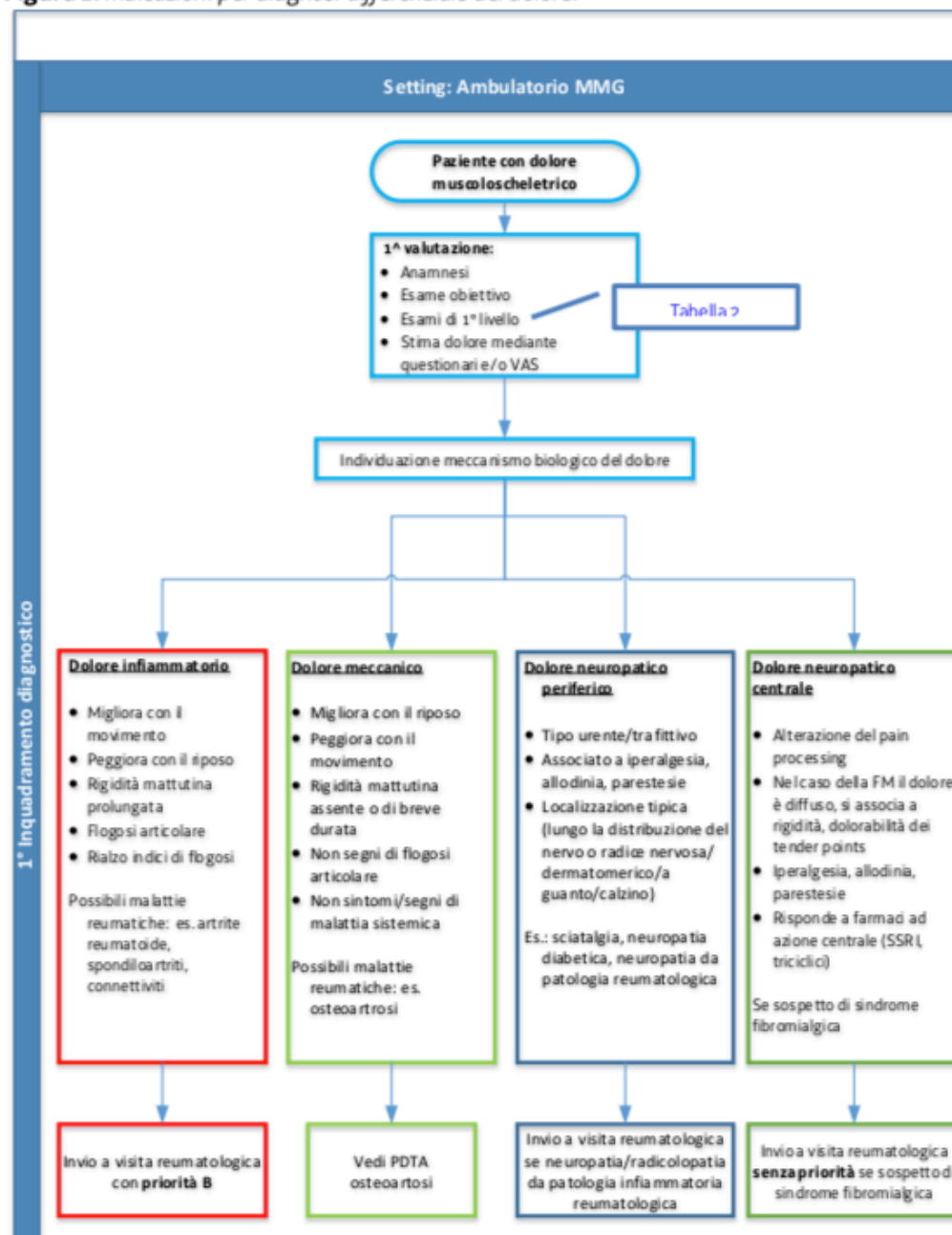


## MALATTIE REUMATICHE CRONICHE

### PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PRESA IN CARICO DELLA PERSONA CON FIBROMIALGIA

- La FM è una malattia ad alto costo, la diagnosi riduce drasticamente la frequenza di visite, esami, ricoveri.
- Il pz. tipo non diagnosticato per FM, esegue visite per un costo totale medio \$ 2000.
- I pz. con FM avevano un costo medio annuale di \$ 1000 contro i \$750 di pz. con altri dolori muscolari senza FM.

Figura 1: Indicazioni per diagnosi differenziale del dolore.



# TERAPIA

Efficacia	Terapie farmacologiche	Terapie non farmacologiche
Forti evidenze	Amitriptilina (Laroxyl), Ciclobenzaprina (Flexiban)	Esercizio cardiovascolare, terapia cognitiva, educazione del paziente, terapie multidisciplinari
Moderate evidenze	Duloxetina (Cymbalta), Venlafaxina (Effexor), Fluoxetina (Prozac), antidepressivi triciclici, Pregabalin (Lyrica), Tramadolo (Unitrama), Paracetamolo (Tachipirina)	Agopuntura, Biofeedback, balneoterapia, Ipnosi
Scarse evidenze		Chiropratica, Elettroterapia, Massaggi, ultrasonografia
No evidenze	Corticosteroidi, melatonina, FANS, oppioidi, omoni tiroidei	Stretching, iniezioni sui tender points

# Terapia farmacologica

Farmaco	Classificazione	Dosaggio iniziale (mg)	Dosaggio consigliato di mantenimento (mg) range min-max	Approvato FDA per la FM
Amitriptilina	antidepressivo	5-10	30-60	No
Ciclobenzaprina	Miorilassante	10	40-50	No
Pregabalin	anticonvulsivante	25-75	150-600	SI
Gabapentina	Anticonvulsivante	100-300	900-2400	No
Duloxetina	Antidepressivo	30	60-120	SI
Milnacipran	Antidepressivo	12.5	50-200	SI
Tramadolo	Oppiaceo debole	25-50	150	No
Paracetamolo	Analgesico	500-1000	3000	No
Tizanidina	Miorilassante	4	8-36	No
Alprazolam	Ansiolitico	0.25-0.5	0.5-2.0	No
Zolpidem	Ipnotico (non BDZ)	2.5-5	5-10	No
Venlafaxina	antidepressivo	37.5	75-150	No
Paroxetina	antidepressivo	10	20-40	No
Fluoxetina	antidepressivo	10	20	No
Mirtazapina	antidepressivo	15	15-30	No
Tapentadolo	oppiaceo	50	100-400	No
Trazodone	antidepressivo	25-300	150	No

# Terapia non farmacologica

- **Terapia fisica: TENS/Agopuntura, ionoforesi, termoterapia.** (Solo TENS più efficaci del placebo, 70% degli studi hanno ottenuto risultati favorevoli).
- **Attività fisica lieve: Fitness peggiora il dolore e la rigidità muscolare.** Rheumatol. 2002;29:582-7
- **Rilassamento muscolare** (Training autogeno)
- **Massaggi** (spesso si assiste ad un peggioramento)

<https://youtu.be/KLF3qFUzcQQ>

