

Fisiopatologia muscolo-scheletrica



Maurizio Romano, PhD

**Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R**

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: 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).
- 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)

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 che è soffice, compressibile, estensibile e deformabile: riveste i capi articolari ed ha funzione di ammortizzatore.

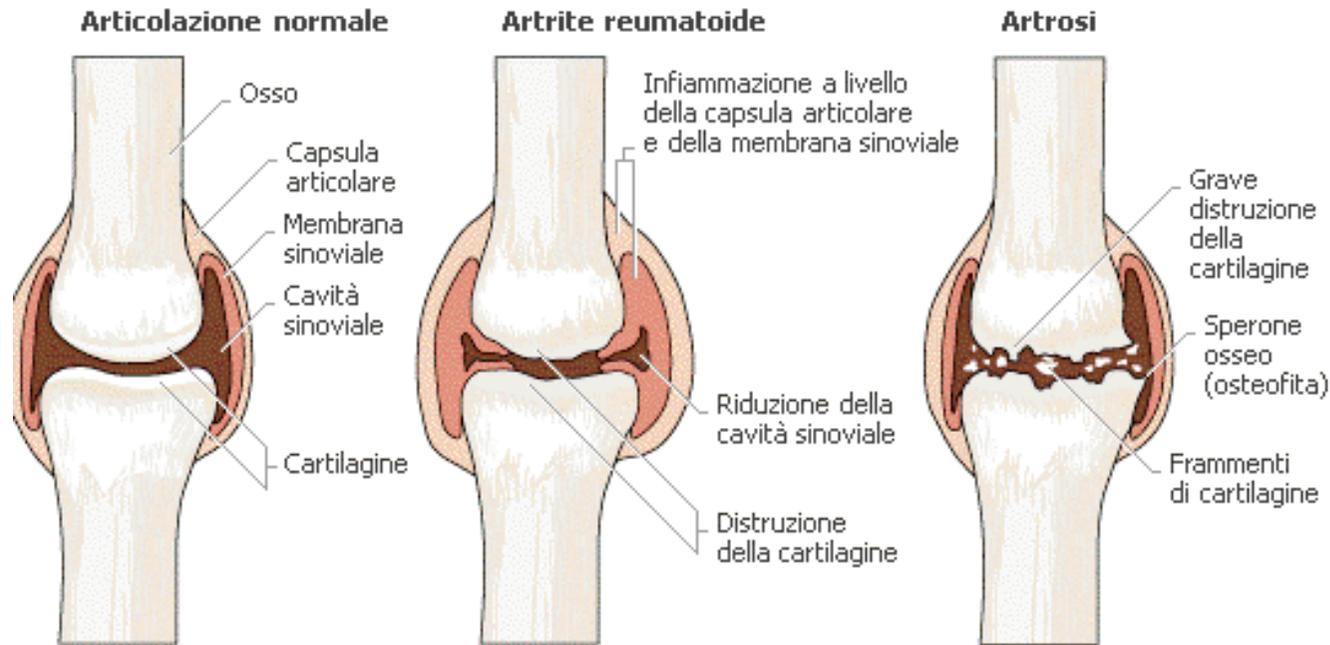
MEMBRANA SINOVALE E LIQUIDO SINOVALE (o sinovia)

- 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.

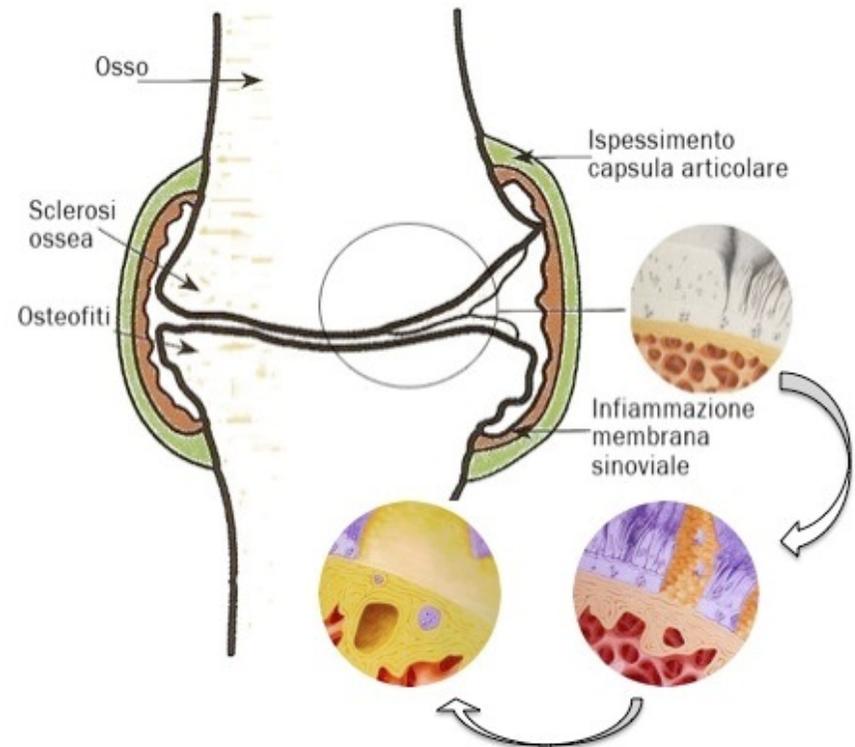
Caratterizzata da versamento articolare, dolore, rigidità, calore, rossore, perdita della funzione articolare stessa, coinvolgimento di tessuti peri-articolari (tendini, legamenti, tessuti molli).

Artrosi

Artrosi: malattia degenerativa cronica caratterizzata dalla progressiva erosione della cartilagine articolare

- Le lesioni degenerative coinvolgono:

- Osso subcondrale
- Membrana sinoviale
- Legamenti
- Capsula
- Muscoli peri-articolari



- Caratteristiche della degenerazione della cartilagine articolare:

- Fissurazioni
- Perdita a tutto spessore della superficie articolare

Epidemiologia dell'(osteo) Artrosi

ἄρθρων (àrtron) = articolazione

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

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

Osteoartrosi: Classificazione

Si distinguono due forme principali:

Forma primaria (o idiopatica) di OA:

- Legata ad un'alterazione metabolica primitiva della cartilagine articolare.
- Apparentemente non correlabile a nessun fattore eziologico ben preciso.

Forma secondaria:

- Evento o una malattia noti sono responsabili del processo degenerativo articolare.

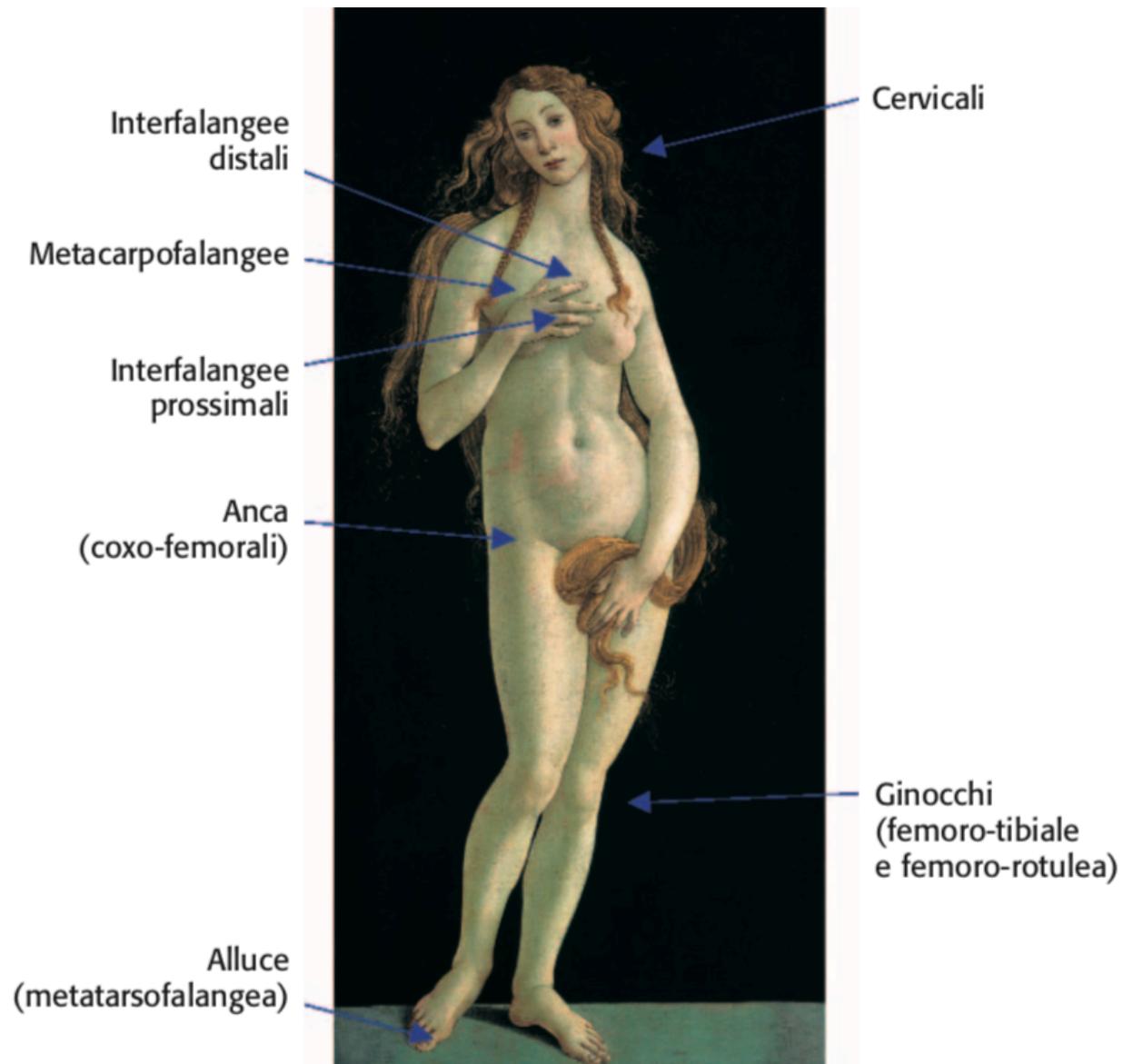
PRIMARIA

- **Artrosi localizzata:** colpisce un'area anatomica specifica.
- **Artrosi generalizzata:** quando sono interessate più di 5 articolazioni.
- **Artrosi erosiva:** variante infiammatoria acuta dell'a. primaria e colpisce di solito le donne in menopausa, pur potendo iniziare anche nella 3° e 4° decade.

SECONDARIA

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

LOCALIZZAZIONI ANATOMICHE



LOCALIZZAZIONI ANATOMICHE

Ginocchia

Sede corporea più comune (48%). Riguarda ~17% della popolazione generale, ed oltre 1/3 degli ultra 60enni.



Anca

causa dolore nell'inguine, nell'anca e nella parte esterna del gluteo.

Mani

Interessa le articolazioni delle dita, del polso e del pollice. Si manifesta con dolore, gonfiore e deformità delle articolazioni.

=> **noduli di Heberden** (a. interfalangee terminali)

=> **noduli di Bouchard** (a. i. prossimali)



Spalle

Causa dolore e limitazione del movimento.

Caviglie

Causando dolore, gonfiore e rigidità.

Vertebre (Spondilosi o spondiloartrosi)

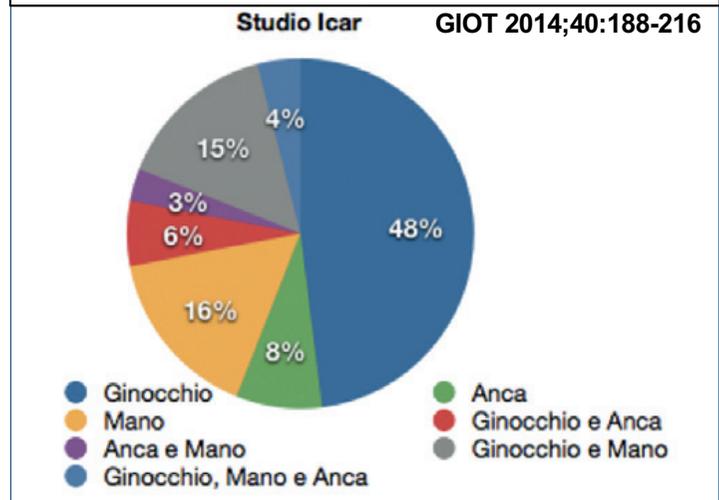
• I termini utilizzati per identificare la patologia variano in base alla localizzazione:

➤ **Collo: spondilosi cervicale**

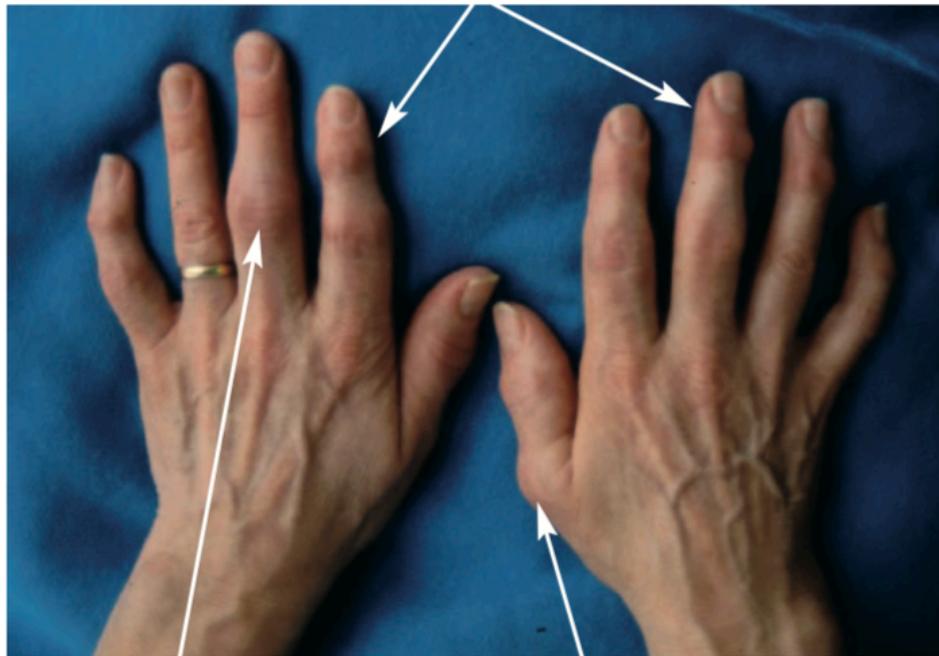
➤ **Schiena: spondilosi lombare**

FIGURA 1.
Principali localizzazioni della patologia atrosica.

<https://old.giot.it/wp-content/uploads/2015/06/03aSpecial1.pdf>



Articolazioni interfalangee distali
(Noduli di Heberden)



Articolazioni interfalangee
prossimali
(Noduli di Bouchard)

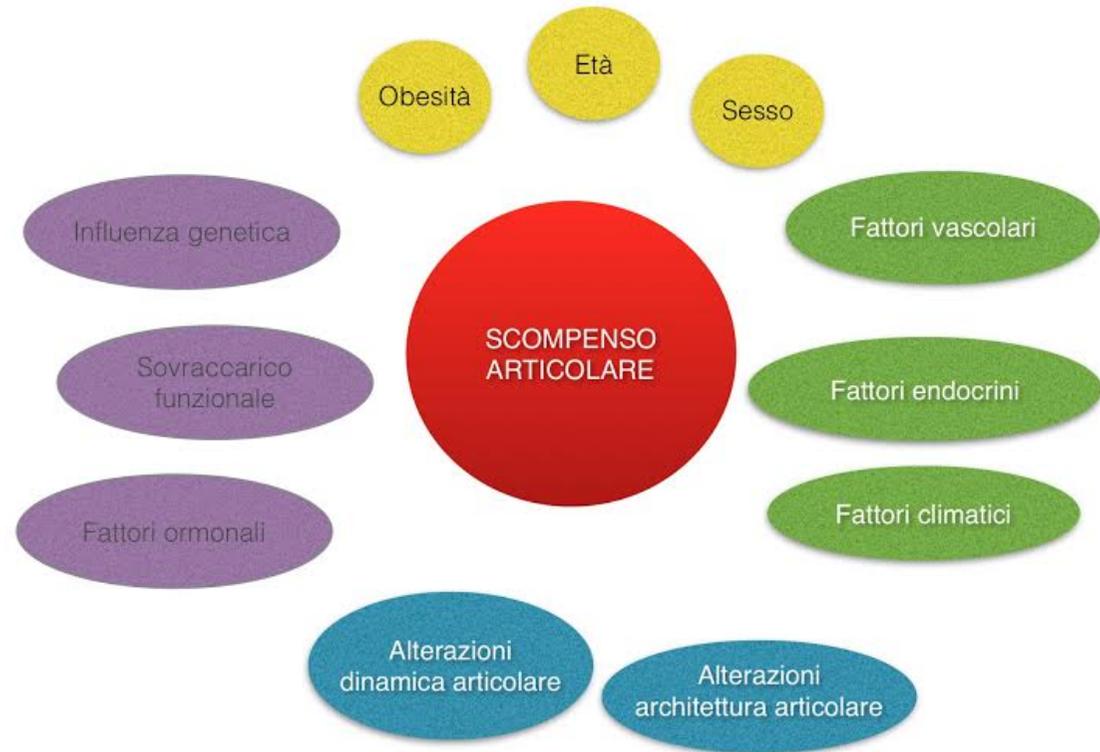
Artrosi
trapezio-metacarpale
(rizoartrosi del pollice)



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 (°); riduzione della rima, osteofitosi e lussazione della trapezio-metacarpale, che configura un aspetto a mano quadrata

CAUSE

- ❖ Malattia multifattoriale ad eziologia ignota.
- ❖ Lo stato di equilibrio articolare è mantenuto da un carico normale esercitato su una cartilagine normale => tutti i fattori capaci di modificare questo stato possono essere considerati fattori di rischio.
- ❖ Lo squilibrio può derivare dall'influenza dei **fattori che agiscono sul carico** (sollecitazioni meccaniche, obesità, malformazioni, traumi e microtraumi) o **sulla cartilagine** (infiammazione, predisposizione genetica, disordini metabolici, invecchiamento) o **su entrambi**.
- ❖ La gravità del processo può inoltre dipendere dal numero dei fattori che intervengono, dalla loro entità e dalla loro durata d'azione.



Fattori predisponenti

- ❖ **Ereditarietà:** alcune malattie ereditarie come l'emocromatosi, la sindrome di Ehlers-Danlos e la sindrome di Marfan, compromettono il metabolismo e/o la funzione articolare e possono generare alcuni tipi di artrosi secondaria. Noto da tempo che l'artrosi delle dita riconosce spesso una trasmissione familiare.
- ❖ **Età:** modificazioni della cartilagine senile comportano una perdita di elasticità e resistenza alle sollecitazioni e favoriscono l'azione lesiva di altri fattori.
- ❖ **Fattori meccanici:** malformazioni o le malposizioni articolari sono soprattutto importanti nell'artrosi del ginocchio, piuttosto frequente nella popolazione femminile, probabilmente a causa di eccessivo uso, di microtraumi ripetuti e di lussazioni. Le attività professionali e sportive sono state viste essere responsabili nell'insorgenza della malattia.
- ❖ **Sovrappeso, obesità e malattie del sistema endocrino:** obesità è il più rilevante fattore di rischio per lo sviluppo dell'artrosi delle articolazioni portanti (ginocchio). Anche alcune alterazioni del sistema endocrino (diabete mellito e la gotta), indipendentemente dall'obesità, sono chiamate in causa come possibili fattori di rischio.
- ❖ **Infiammazione:** ha ruolo sia per la capacità di causare artrosi, sia per l'influenza sulla sua progressione. Nel primo caso si inseriscono le forme di artrosi che derivano dalle artriti, soprattutto all'artrite reumatoide e, nel secondo caso, si considera l'intervento di un processo infiammatorio vero e proprio nelle articolazioni colpite dall'artrosi.

Patogenesi

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

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

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

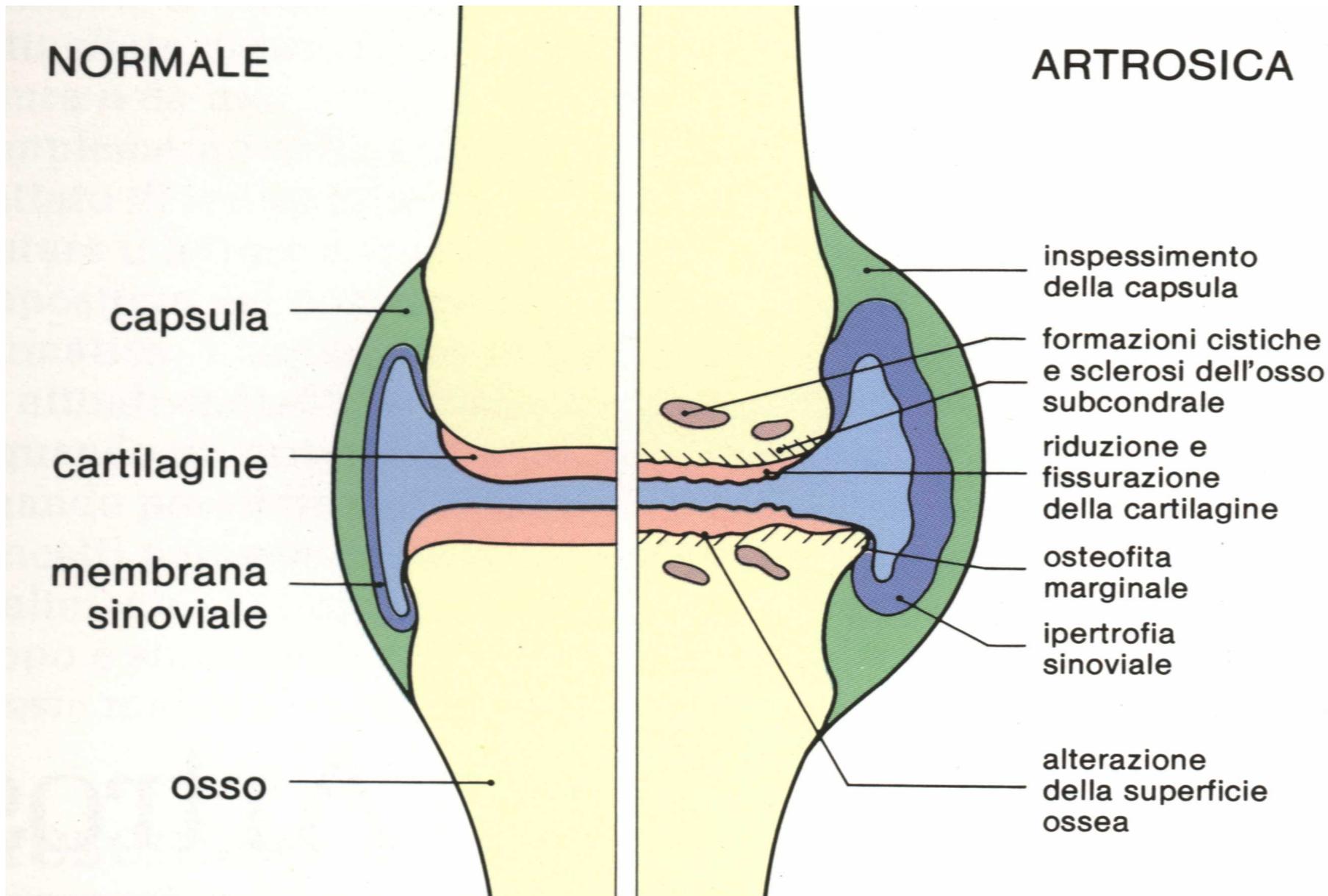
Patogenesi

Fase iniziale (Stress biomeccanico)

- Sovraccarico meccanico articolare dovuto a traumi ripetuti, lesioni o sforzi eccessivi.
- Alterazioni della biomeccanica articolare che portano a uno squilibrio tra la produzione e la degradazione del tessuto cartilagineo.

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 è 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

- ✓ Stromelisina
- ✓ Collagenasi
- ✓ Aggrecanasi

**DEGRADAZIONE
della
CARTILAGINE**

MATRICE EXTRACELLULARE

- **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 (collagene ed 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.

Fisiologia

- Glicosaminoglicani sono coinvolti in molt 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** che regolano lo sviluppo embrionale, le risposte infiammatorie ai patogeni e alle lesioni, e la comunicazione tra le cellule.

Polisaccaridi e proteoglicani

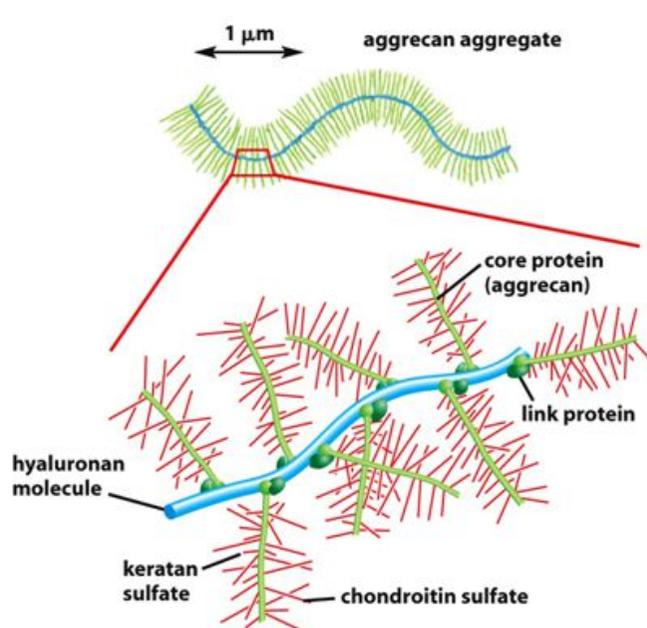
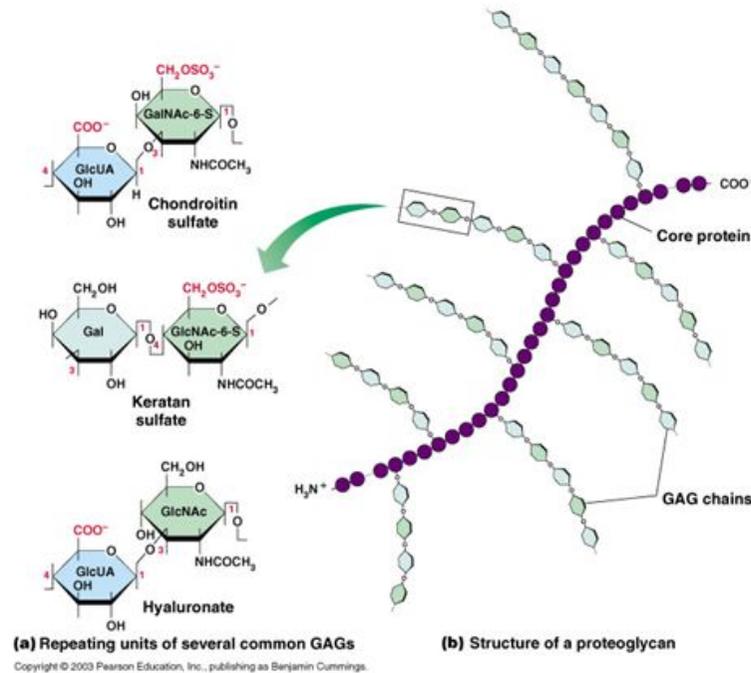


Figure 19-60b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

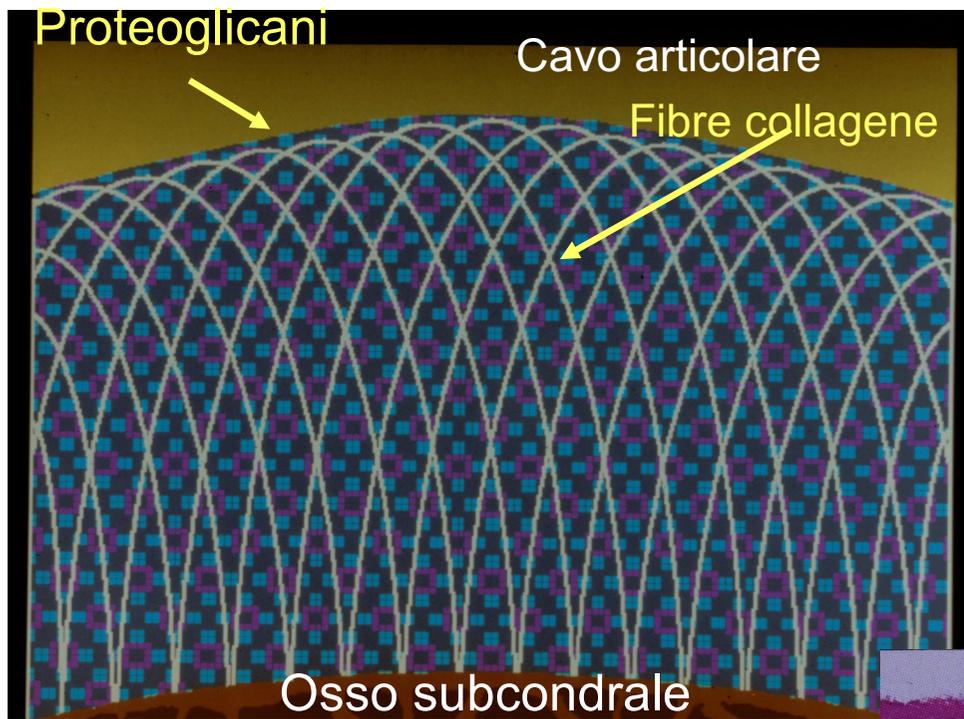


⚡ richiamano l'acqua

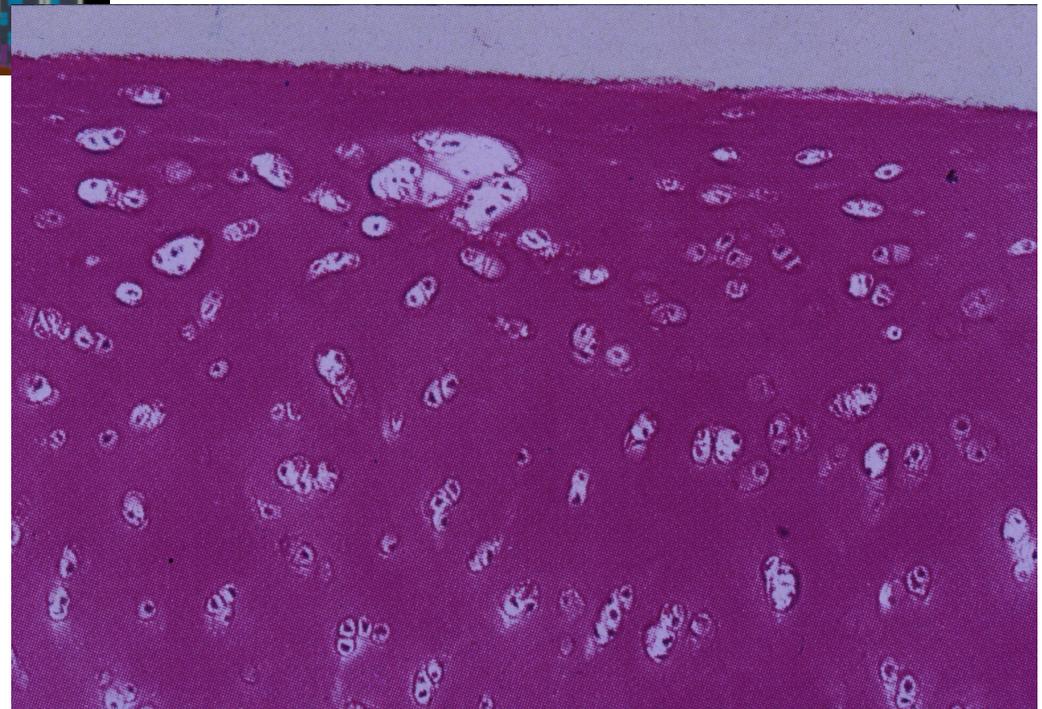
⚡ riempiono gli spazi

⚡ resistono alla compressione meccanica

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELLA CARTILAGINE NORMALE



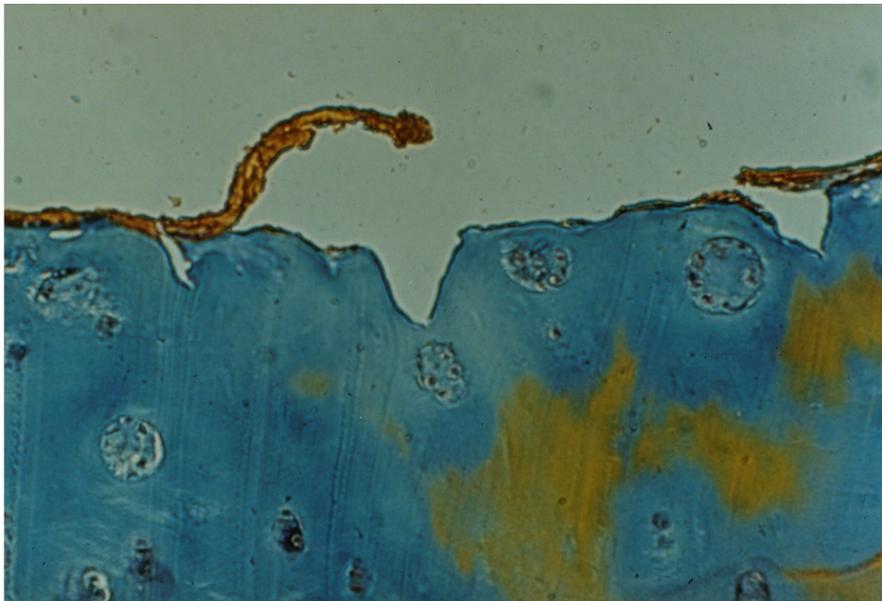
CARTILAGINE NORMALE



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

Infiammazione e reazione sinoviale

- Infiammazione locale nell'articolazione, con aumento della produzione di citochine infiammatorie (TNF- α e l'IL-1 β), da parte delle cellule sinoviali e dei condrociti danneggiati.
- Attivazione delle cellule del sistema immunitario, inclusi i macrofagi, che contribuiscono al processo infiammatorio e alla distruzione del tessuto articolare.

Danno della cartilagine articolare

- Degenerazione progressiva della cartilagine articolare dovuta a una ridotta capacità di riparazione delle cellule cartilaginee (condrociti).
- Diminuzione dei componenti della matrice extracellulare, come il collagene e l'acido ialuronico, con conseguente perdita di elasticità e resistenza della cartilagine.

Patogenesi

- **Degradazione della cartilagine:** MMPs degradano il collagene e altri componenti della matrice extracellulare della cartilagine. Questo porta alla perdita di struttura e funzione della cartilagine.
- **Rimodellamento osseo:** osso sottostante la cartilagine danneggiata diventa esposto e si ispessisce e deforma.
- **Formazione di osteofiti**
 - Risposta dell'osso subcondrale al danno cartilagineo, con formazione di nuove sporgenze ossee (osteofiti) alle estremità delle ossa + riduzione dello spazio articolare.
 - Gli osteofiti possono causare dolore e limitare il movimento articolare.
- **Sclerosi ossea:** osso sottostante la cartilagine diventa più denso e rigido. Questo può ridurre la mobilità articolare e aumentare il dolore.
- **Sinovite:** infiammazione della membrana sinoviale, il rivestimento dell'articolazione, può portare a dolore, gonfiore e rigidità.

Patogenesi

La patogenesi dell'artrosi è complessa e multifattoriale, ma un ruolo chiave è svolto dai **mediatori condrolesivi**, ovvero molecole che inducono la degenerazione della cartilagine articolare.

Enzimi

- **Metalloproteasi (MMP)**: degradano la matrice extracellulare della cartilagine, in particolare il **collagene di tipo 2**. Citochine inducono iperespressione delle MMP.
- **Adamts**: altra famiglia di proteasi che contribuiscono alla degradazione della cartilagine.
- **Fosfolipasi A2**: rilasciano acidi grassi liberi infiammatori che danneggiano la cartilagine.

Citochine

- **TNF- α** : attiva le MMP e induce la morte dei condrociti (cellule della cartilagine).
- **IL-1**: attiva le MMP e induce la produzione di altri mediatori infiammatori.
- **IL-6**: promuove la proliferazione dei condrociti, ma può anche indurre la loro morte in eccesso.

Prodotti pro-flogogeni

- **Ossido nitrico (NO)**: può danneggiare la cartilagine.
- **Radicali liberi**: causano stress ossidativo e danno alla cartilagine.
- **Prostaglandine E2 (PGE2)**: induce infiammazione e dolore.

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 α

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)

Patogenesi

Ruolo dei mediatori condrolesivi

Meccanismi di azione dei mediatori condrolesivi

- **Degradazione della matrice extracellulare:** mediatori condrolesivi (MMP e le Adamts), degradano i componenti della matrice extracellulare della cartilagine, indebolendola e rendendola più vulnerabile ai danni meccanici.
- **Morte dei condrociti:** mediatori condrolesivi (TNF- α e l'IL-1) possono indurre la morte dei condrociti, riducendo la capacità della cartilagine di ripararsi.
- **Inflammazone:** TNF- α e l'IL-1, inducono l'inflammazone nella cartilagine, che amplifica il processo degenerativo.

Fattori che contribuiscono all'attivazione dei mediatori condrolesivi

Predisposizione genetica: alcune persone hanno una predisposizione genetica all'artrosi.

Invecchiamento: con l'età, la cartilagine diventa più vulnerabile ai danni e i meccanismi di riparazione si deteriorano.

Traumi: traumi articolari possono attivare i mediatori condrolesivi e accelerare la degenerazione della cartilagine.

Obesità: aumenta il carico sulle articolazioni e può attivare i mediatori condrolesivi.

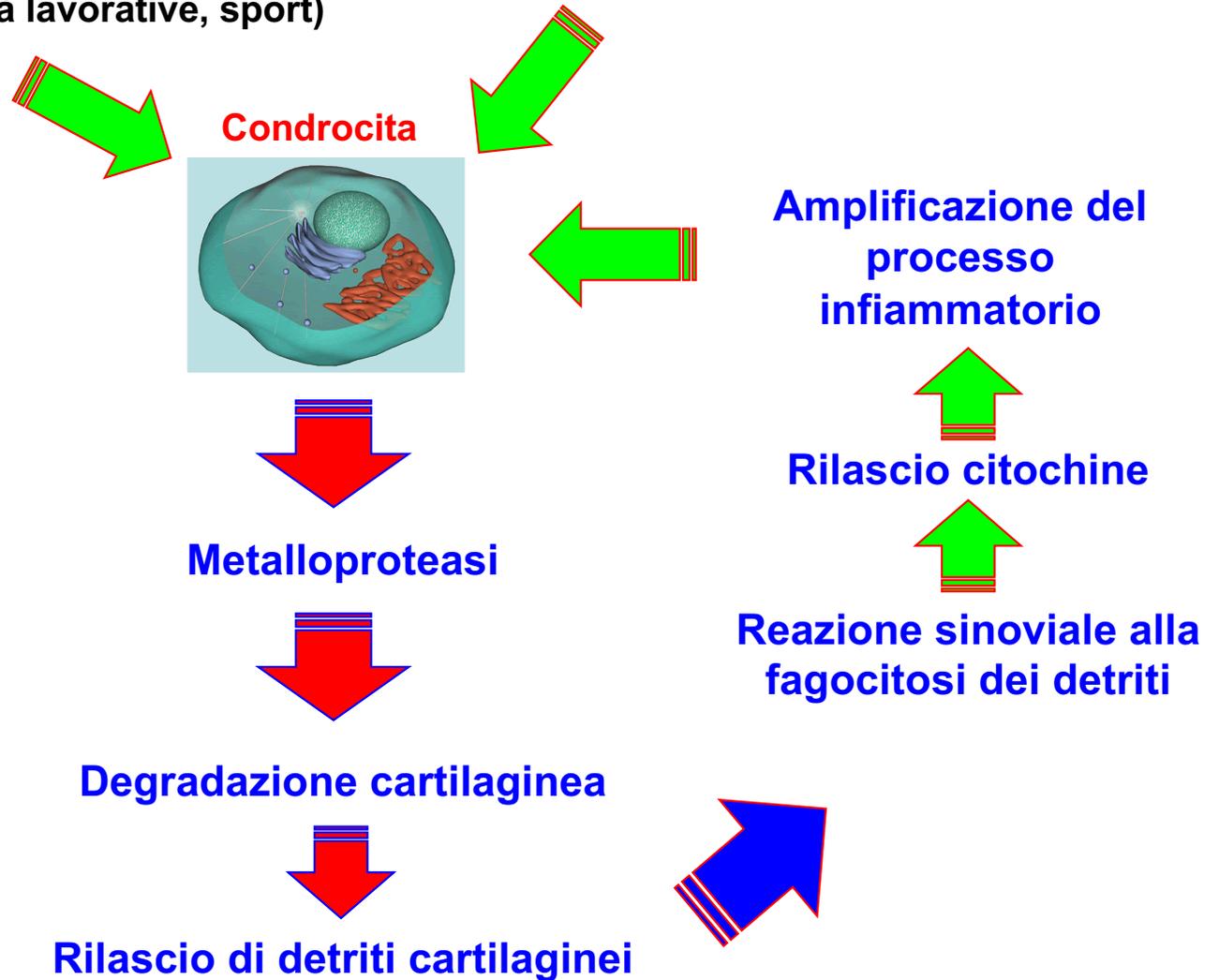
Patogenesi

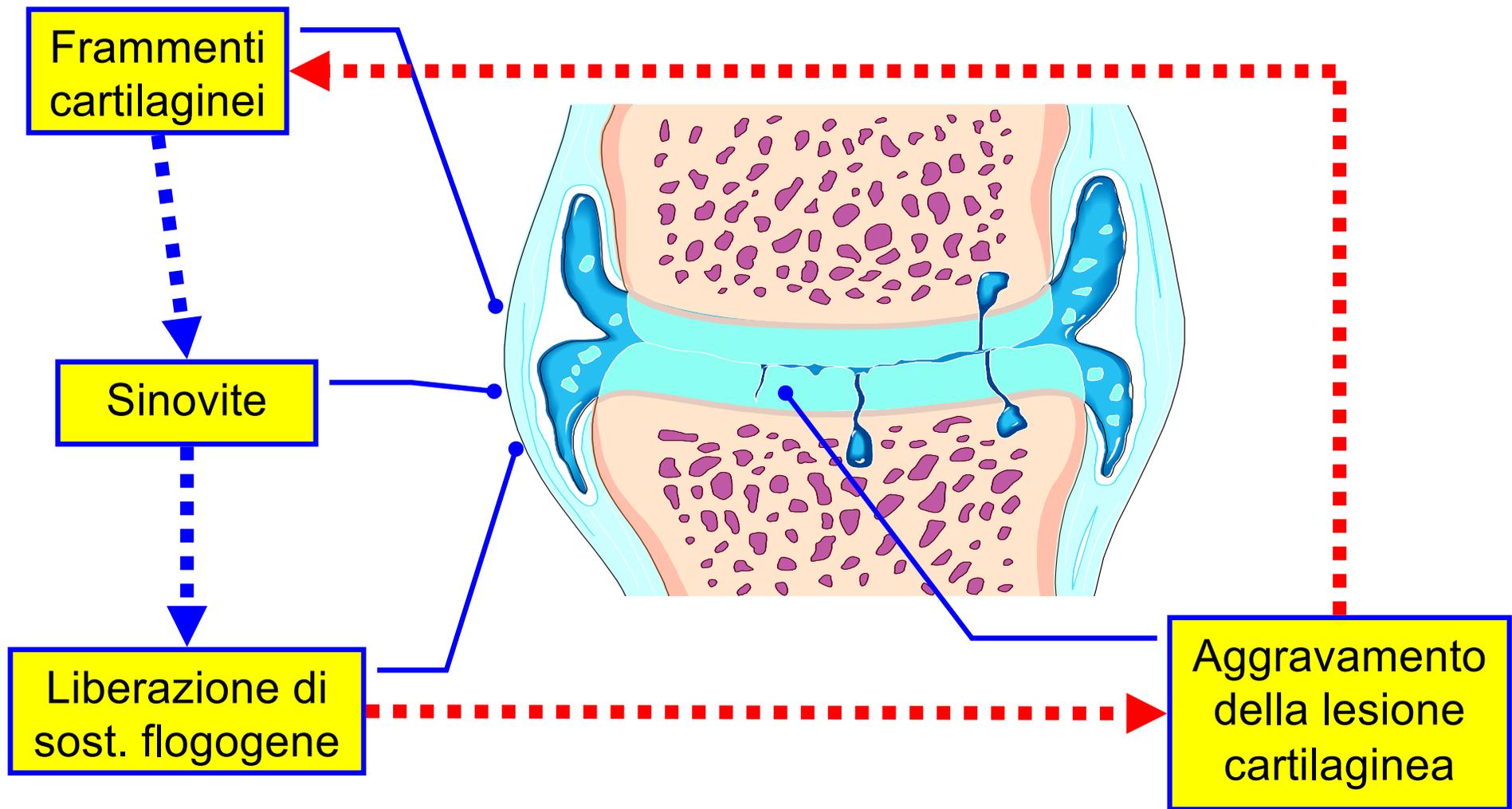
Sollecitazioni biomeccaniche eccessive su una cartilagine normale

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

Sollecitazioni biomeccaniche normali agiscono su una cartilagine anormale

alterazione intrinseca del condrocita





Aspetti clinici dell'artrosi

SINTOMI

- ❖ **Dolore articolare** (↑ con l'attività, ↓ 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**

Dolore nell'artrosi

- ❖ La cartilagine articolare è priva di terminazioni nervose, il che significa che non può per sé stessa inviare segnali di dolore al cervello.
- ❖ Il dolore articolare nell'osteoartrosi deriva principalmente dall'irritazione e dall'infiammazione delle strutture circostanti e non direttamente dalla cartilagine articolare danneggiata.
- ❖ **Membrana sinoviale:** riveste l'interno dell'articolazione può diventare infiammata (sinovite) a causa dell'infiammazione associata all'osteoartrosi, contribuendo al dolore articolare.
- ❖ **Capsula articolare e legamenti:** irritazione della capsula articolare e dei legamenti circostanti dovuta all'instabilità articolare o all'eccessivo carico meccanico può causare dolore.
- ❖ **Osteofiti:** possono irritare i tessuti circostanti e causare dolore.
- ❖ **Osso subcondrale:** danno e degenerazione dell'osso sottostante la cartilagine possono provocare dolore, poiché l'osso subcondrale è innervato.
- ❖ **Muscoli e tendini:** irritazione dei muscoli e dei tendini che circondano l'articolazione può contribuire al dolore, specialmente se si verificano spasmi muscolari o tensione eccessiva.
- ❖ **Borsiti:** infiammazione delle borse sinoviali (borsiti) situate vicino all'articolazione può causare dolore, gonfiore e rigidità.
- ❖ **Perceutori di dolore delle strutture adiacenti:** possono avere terminazioni nervose sensibili al dolore, il che può contribuire alla percezione del dolore 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

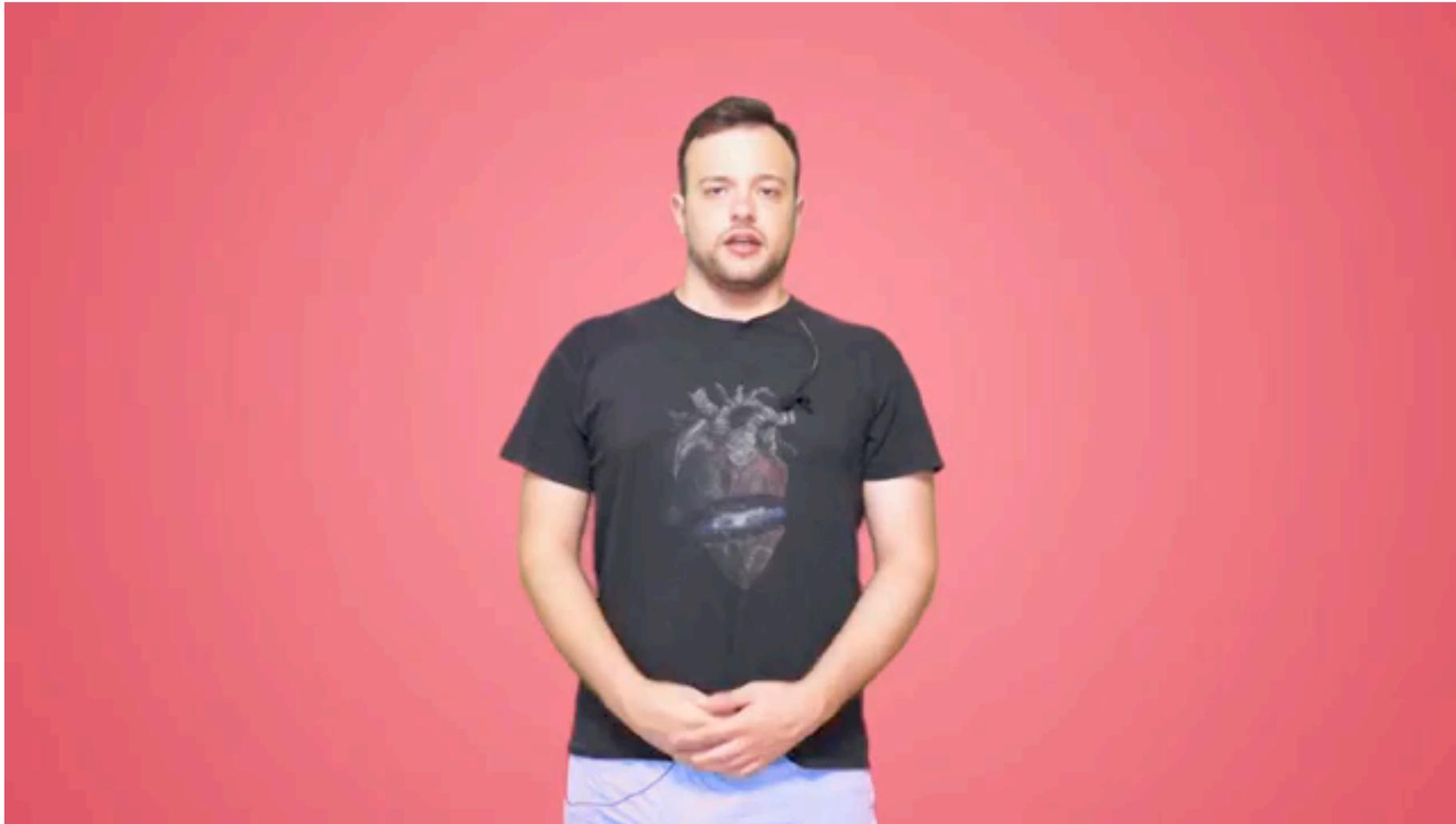
- Acido ialuronico
- Glucosamina
- Condroitin-solfato
- Collagene idrolizzato
- Metilsulfonilmetano (MSM)

Farmaci ed integratori capaci di contrastare i processi artrosici degenerativi => 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

ARTROSI

<https://youtu.be/fuiZNkA8guE>



Curare e prevenire l'artrosi

<https://youtu.be/AkOW8OI4Gfc>



Malattie Reumatiche

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

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: Classificazione

1. Artrite reumatoide (AR)

Malattia autoimmune che colpisce le articolazioni, causando infiammazione, dolore, gonfiore e danni articolari progressivi.

2. Artrite psoriasica (AP)

Forma di artrite associata alla psoriasi, una malattia della pelle caratterizzata da eruzioni cutanee squamose.

3. Artrite idiopatica giovanile (AIG)

Artrite cronica di origine sconosciuta che inizia in età pediatrica (sotto i 16 anni).

4. Artrite gottosa (gotta)

Causata da un accumulo di cristalli di acido urico nelle articolazioni, provocando infiammazione e dolore acuto.

5. Spondilite anchilosante (SA)

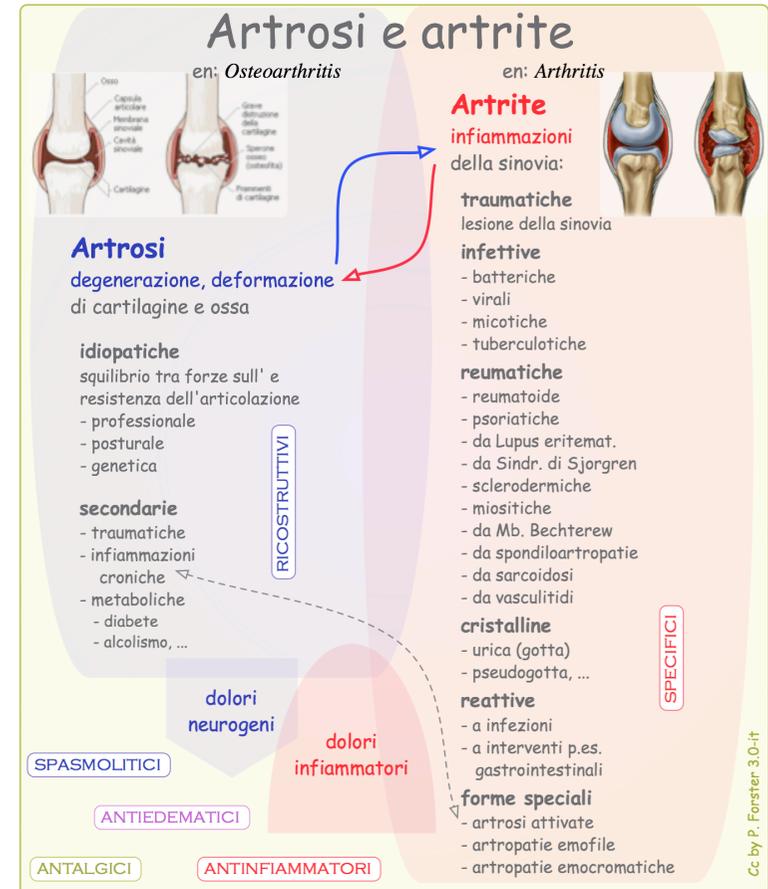
Tipo di artrite cronica che colpisce principalmente la colonna vertebrale, causando infiammazione e rigidità spinale.

6. Artrite reattiva

Artrite che si sviluppa in risposta a un'infezione in un'altra parte del corpo, come l'intestino o le vie urinarie.

7. Artrite associata a malattie autoimmuni

Artrite che si verifica in associazione con altre malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico o la sclerodermia.



8. Artrite post-infettiva

Artrite che si sviluppa dopo un'infezione batterica o virale, come la malattia di Lyme o l'epatite virale.

9. Artrite settica

Artrite causata da un'infezione batterica delle articolazioni, che può essere grave e richiedere un trattamento antibiotico urgente.

10. Artrite da artrosi

Forma di artrite associata alla degenerazione della cartilagine articolare, tipica dell'artrosi.

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:

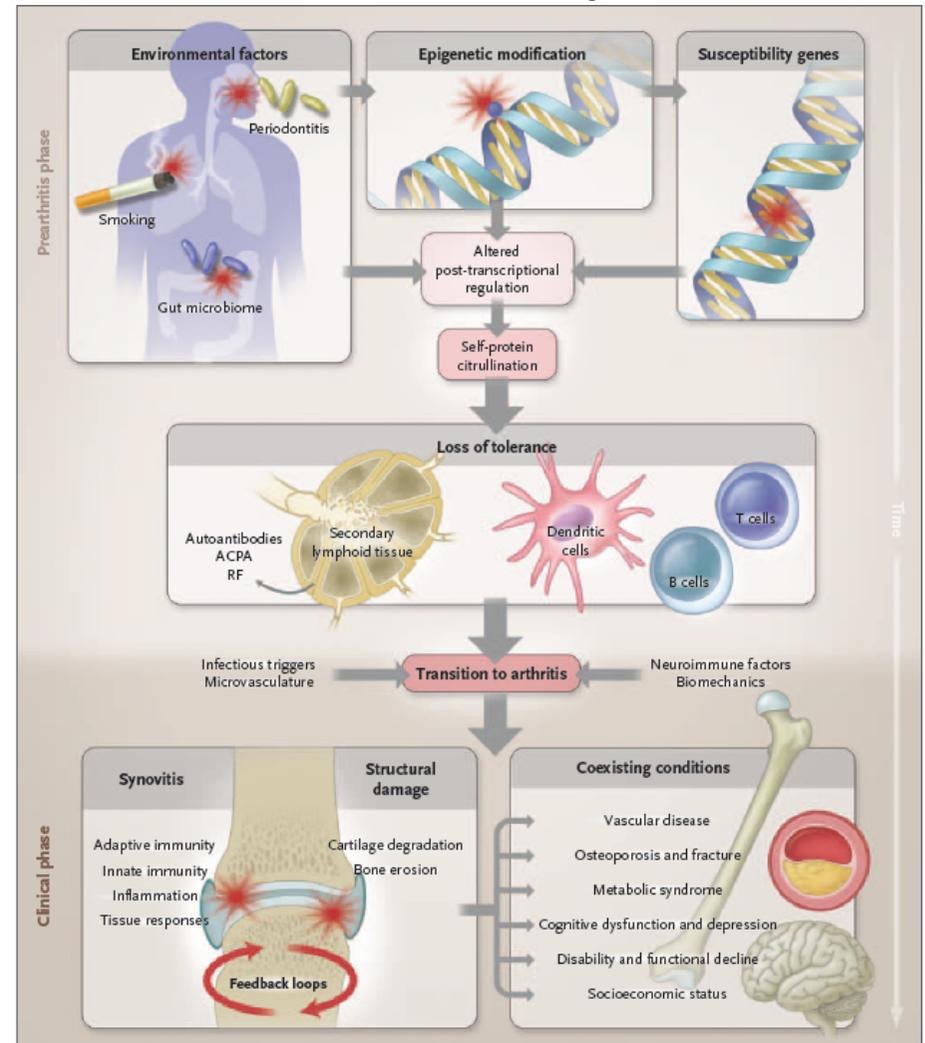
- ✓ **Infiammazione delle membrane sinoviali**
- ✓ **Poliartrite simmetrica**
- ✓ **Danno alla cartilagine, osso e tessuti adiacenti (nel 70% dei pazienti presenza radiologica di distruzione articolare entro 2 anni)**
- ✓ **Manifestazioni extrarticolari**

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.

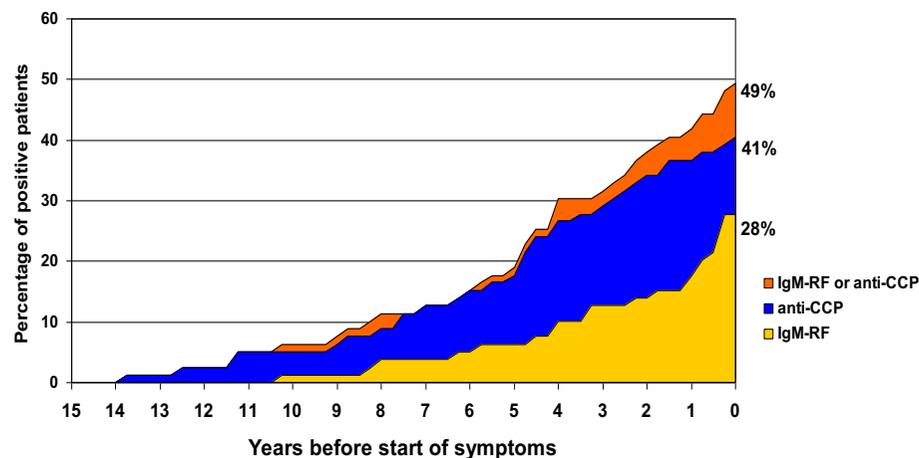
Le interazioni ambiente-gene descritte nel testo promuovono la perdita della tolleranza a proteine-self che contengono un residuo di citrullina, che è generato da modificazione post-traslazionale. Questa risposta anti-citrullina può essere rilevata nel compartimento delle cellule T e delle cellule B 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)

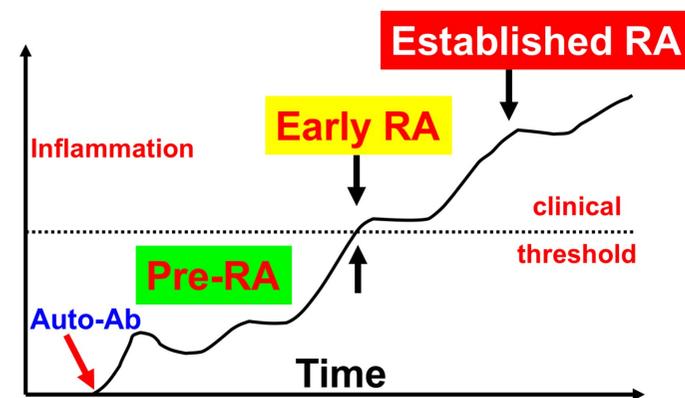
- ❖ **Autoanticorpo più comune nella AR**
 - si lega alla porzione Fc delle IgG
 - normalmente si tratta di un anticorpo IgM
 - meno frequentemente si tratta di un anticorpi di classe IgG or IgA
- ❖ Si osserva nell'**70-80% dei pazienti con AR** ma in bassissima percentuale è presente anche **nella popolazione 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**

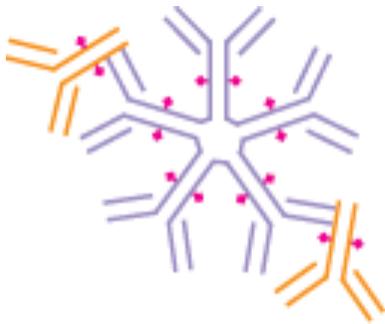


ARTRITE REUMATOIDE: Fattore Reumatoide (Rheumatoid Factor)

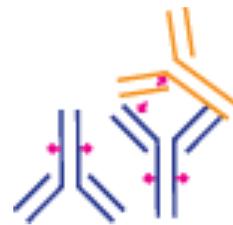
- **Auto-anticorpo** che lega il **frammento Fc** di altri anticorpi (**IgG**).
- La **maggior parte dei FR sono IgM**, ma sono presenti anche FR di tipo **IgG, IgA, IgE, o IgD**.

IgA RF =>
IgG RF =>

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



IgM
RF



IgG
RF



IgA
RF

ARTRITE REUMATOIDE: Citrullinazione & Carbamilazione

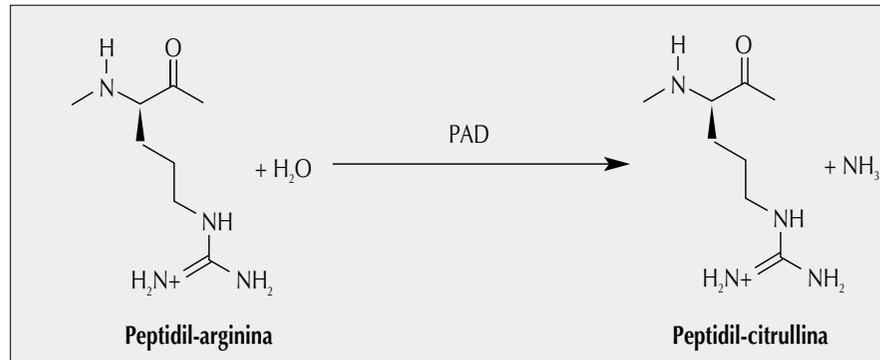


Figura 1 - Conversione dell'arginina in citrullina ad opera della peptidil-arginina deaminasi (PAD).

- ❖ **Citrullinazione:** modificazione post-traduzionale **ENZIMATICA**
 - un residuo di **arginina all'interno di una proteina viene convertito in citrullina**, un aminoacido non standard.
 - Questo processo è mediato da un **enzima** chiamato **peptidilarginina deiminasi (PAD)** che catalizza la rimozione del gruppo guanidino dalla arginina, formando la citrullina.
- ❖ **Carbamilazione:** modificazione post-traduzionale **NON ENZIMATICA**
 - Un gruppo carbammile si lega covalentemente a un residuo di aminoacido, solitamente una lisina.
 - I cianati possono essere considerati gruppi carbammile.
 - 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**.

ARTRITE REUMATOIDE: cause delle modificazioni post-traduzionali

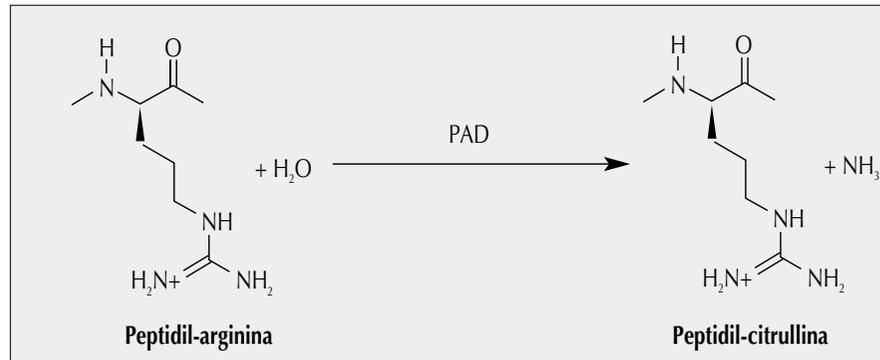


Figura 1 - Conversione dell'arginina in citrullina ad opera della peptidil-arginina deaminasi (PAD).

Citrullinazione e la carbamilazione delle proteine nell'artrite reumatoide possono essere influenzate da diversi fattori:

- ❖ **Fumo di sigaretta:** Il fumo è stato associato a un aumento della citrullinazione delle proteine, contribuendo così allo sviluppo dell'artrite reumatoide.
- ❖ **Stress ossidativo:** eccesso di radicali liberi nel corpo può favorire la citrullinazione e la carbamilazione delle proteine, contribuendo all'infiammazione e al danno tissutale nelle articolazioni.
- ❖ **Infezioni:** agenti patogeni (**Porphyromonas gingivalis**; **Aggregatibacter actinomycetemcomitans**; **Prevotella copri**) possono attivare il sistema immunitario e promuovere la citrullinazione e la carbamilazione delle proteine, scatenando una risposta autoimmune.
- ❖ **Disbiosi intestinale:** alterazioni nella composizione del microbiota intestinale possono influenzare la citrullinazione e la carbamilazione delle proteine attraverso meccanismi immunologici.
- ❖ **Predisposizione genetica:** alcuni individui possono avere una predisposizione genetica che li rende più suscettibili alla citrullinazione e alla carbamilazione delle proteine, aumentando il rischio di sviluppare artrite reumatoide.

Proteine bersaglio delle modificazioni post-traduzionali

Diverse proteine sono state identificate come bersagli di citrullinazione e carbamilazione nell'artrite reumatoide. Alcuni esempi:

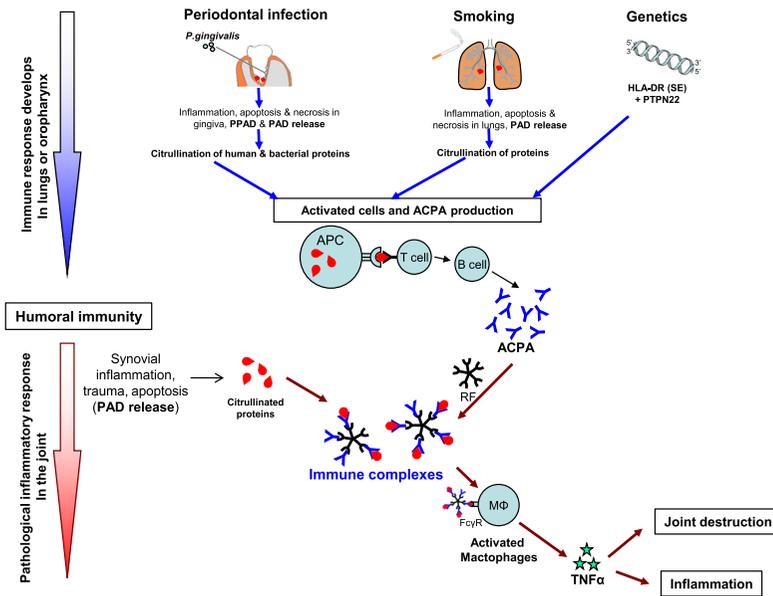


Fig. 1. Hypothetical etiological model for the development of ACPA-positive RA illustrating mechanisms of citrullination and tolerance breakdown in the lungs and oropharynx followed by the effector phase of pathogenesis in the joint.

[FEBS Letters](#) 585(23):3681-8
DOI: [10.1016/j.febslet.2011.06.006](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.06.006)

- ❖ **Collagene di tipo 2:** collagene tipo 2 **citrullinato** è stato identificato come bersaglio autoimmunitario nei pazienti.
- ❖ **Proteine del pool di antigeni della citrullinazione (CAP):** gruppo di proteine comprende molte altre proteine (alfa-enolasi, fibrillina, filaggrina), che vengono **citrullinate** e possono svolgere un ruolo nell'induzione e nel mantenimento della risposta autoimmune nell'artrite reumatoide.

- ❖ **TNF-α:** citochina pro-infiammatoria trovata **citrullinata e carbamilata** nei pazienti.
- ❖ **Fibrinogeno:** fibrinogeno **citrullinato** è uno dei principali autoantigeni nell'artrite reumatoide ed è stato implicato nel processo infiammatorio e nella formazione di granulomi e pannus sinoviale.
- ❖ **Vimentina:** vimentina **citrullinata** è stata rilevata nel liquido sinoviale e nei tessuti sinoviali dei pazienti con artrite reumatoide, e la sua presenza è stata associata alla gravità della malattia.

PERCHÈ?

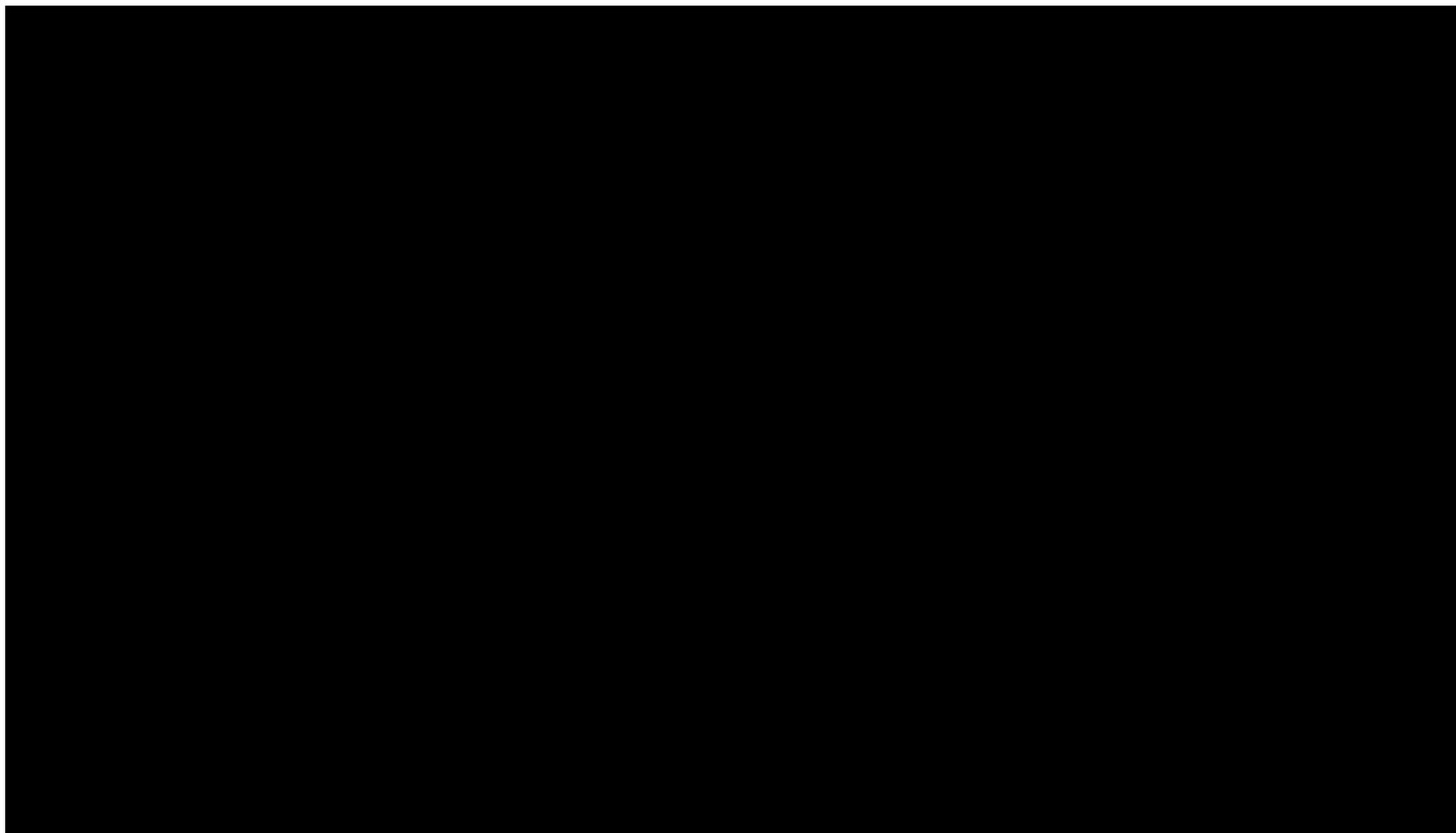
Se citrullinazione e la carbamilazione delle proteine possono generare neoantigeni in tutti i soggetti esposti a fumo, stress ossidativo infezioni, disbiosi, perché solo alcuni sviluppano artrite reumatoide?

Lo sviluppo dell'artrite reumatoide dipende da una combinazione di fattori genetici, ambientali e immunologici.

- ❖ **Predisposizione genetica:** alcuni individui hanno una predisposizione genetica che aumenta il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide. Geni come **HLA-DRB1** sono stati **associati a un rischio maggiore di sviluppare la malattia**. La **presenza di specifiche varianti genetiche** può influenzare la suscettibilità all'artrite reumatoide in risposta a fattori ambientali come il fumo e le infezioni.
- ❖ **Risposta immunitaria:** la risposta immunitaria che porta allo sviluppo dell'artrite reumatoide dipende dalla complessa interazione tra cellule immunitarie, citochine infiammatorie e fattori ambientali. Nei soggetti **predisposti geneticamente**, questi neoantigeni possono attivare una risposta autoimmune aberrante che porta all'infiammazione delle articolazioni.
- ❖ **Coinvolgimento di altri fattori:** ci sono altri fattori che possono contribuire allo sviluppo dell'artrite reumatoide, come **età, sesso, stato di salute generale e altri fattori ambientali** non ancora completamente compresi.

Reumatologia e medicina di precisione: ruolo degli anticorpi anti-citrullina (APCA)

https://youtu.be/RpaubCfORvI?si=ooKVfZ_H2tyK2aGs



ARTRITE REUMATOIDE: Fasi

- Predisposizione genetica
- Antigeni

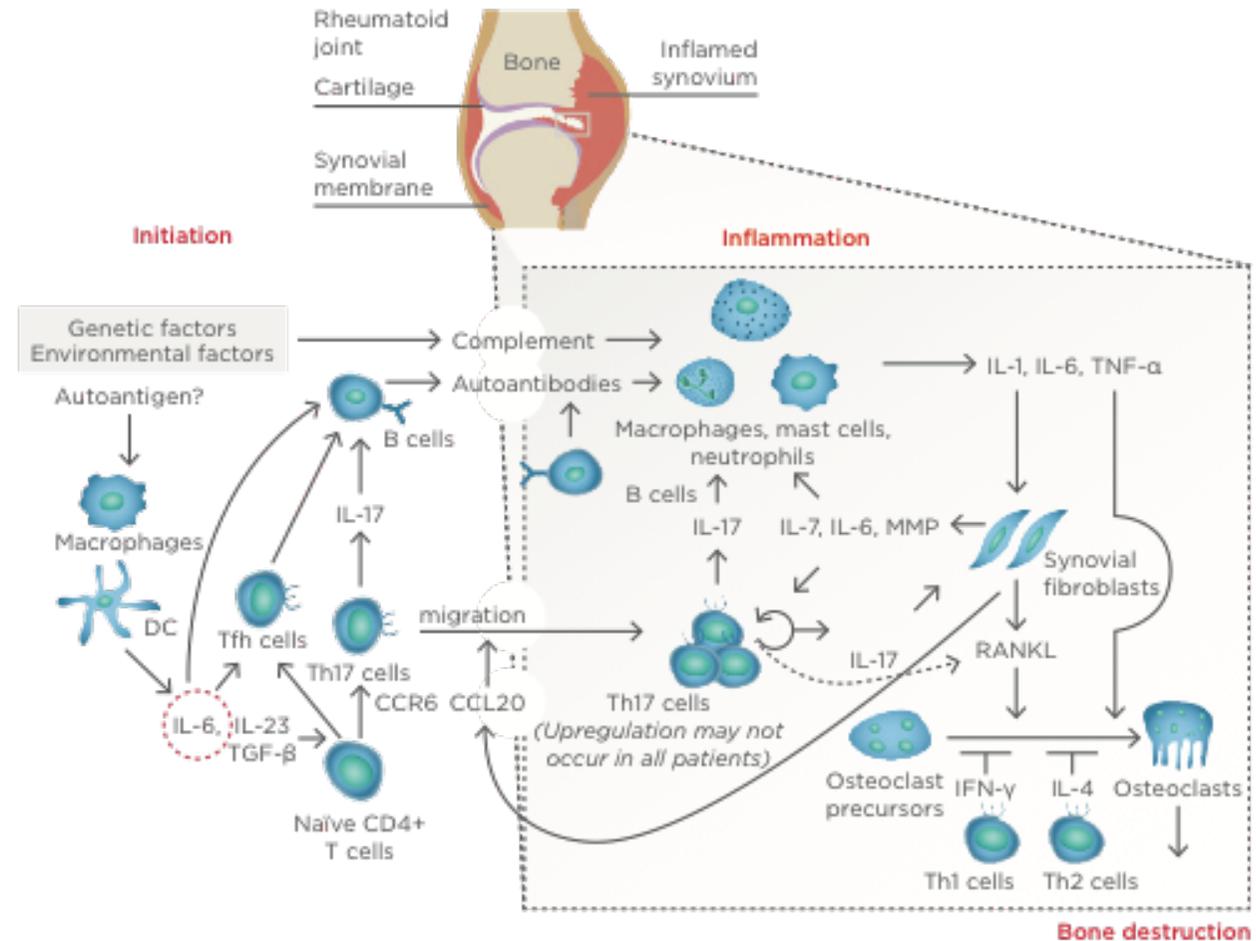


Figure 1: Pathogenesis of rheumatoid arthritis.

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.⁴

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

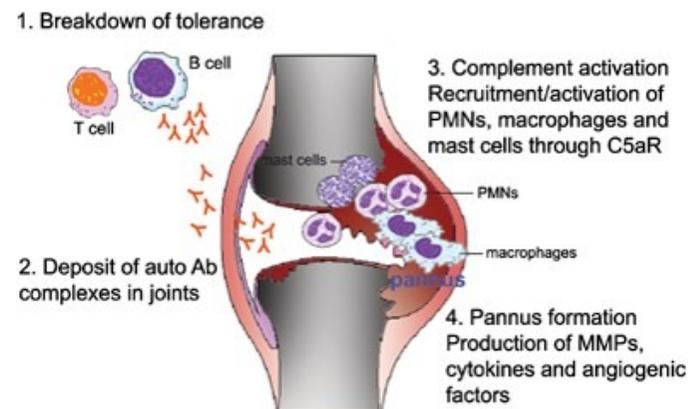
ARTRITE REUMATOIDE: Fase di Induzione (Risposta Innata)

Predisposizione genetica: individui con determinati geni HLA sono più suscettibili all'AR. **HLA-DRB10401**, **0404** e **1401** aumentano significativamente il rischio di sviluppare AR. Questi alleli sono presenti in circa il 50-60% dei pazienti con AR.

Fattori ambientali: infezioni (ad es. virus Epstein-Barr), fumo, ormoni sessuali e trauma possono attivare la malattia in individui predisposti.

Attivazione del sistema immunitario innato

- La formazione di immunocomplessi è l'evento iniziale che scatena la risposta infiammatoria nell'artrite reumatoide.
- L'attivazione del complemento è un passo cruciale che amplifica la risposta e richiama i granulociti neutrofili.
- I granulociti neutrofili attivati rilasciano mediatori tossici che causano danno tissutale e perpetuano l'infiammazione.
- I macrofagi e le cellule dendritiche nel rivestimento articolare (membrana sinoviale) ingeriscono e presentano antigeni scatenanti alle cellule T.

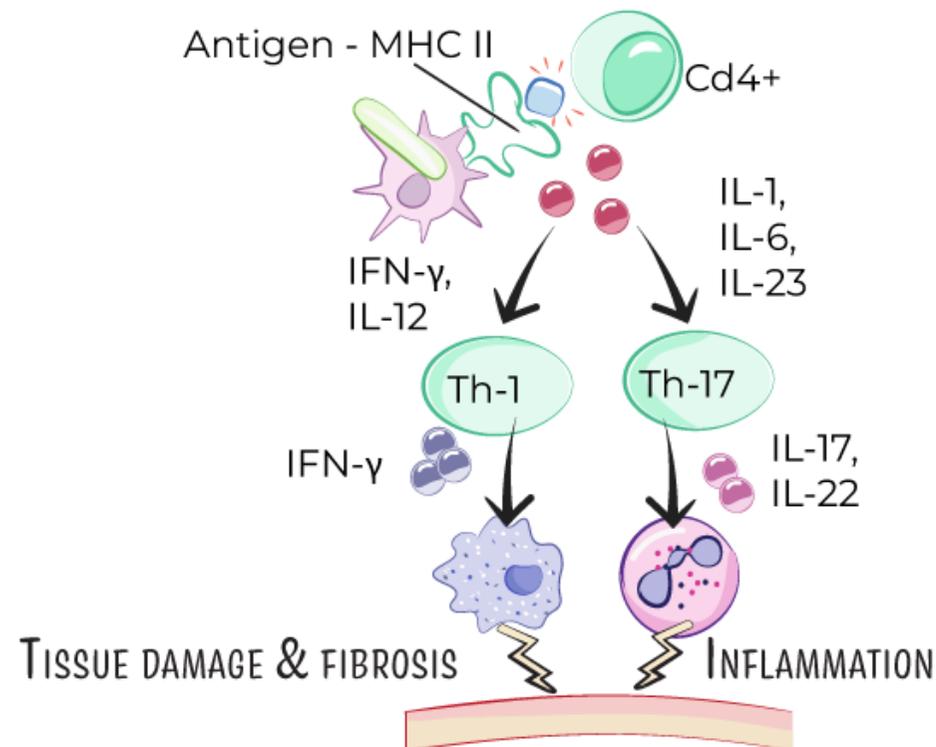


ARTRITE REUMATOIDE: Fase infiammatoria

- **Attivazione delle cellule T autoreattive:** cellule T CD4+ helper riconoscono erroneamente le proteine della cartilagine e del sinovio come antigeni "self" e si attivano.
- **Formazione di cellule B autoimmuni:** cellule T attivate stimolano le cellule B a produrre autoanticorpi (ad esempio, fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-citrullina peptidica (ACPA)).
- **Infiltrazione sinoviale:** cellule infiammatorie (linfociti T, cellule B, macrofagi e granulociti) migrano nella membrana sinoviale, formando un "panno sinoviale".
- **Amplificazione della risposta infiammatoria:** cellule infiammatorie rilasciano citochine, chemiochine e mediatori infiammatori, causando infiammazione persistente, dolore, gonfiore e rigidità articolare.

Hypersensitivity Type IV CELL-MEDIATED: Helper & Cytotoxic T Cells

Helper T Cell/Cytokine

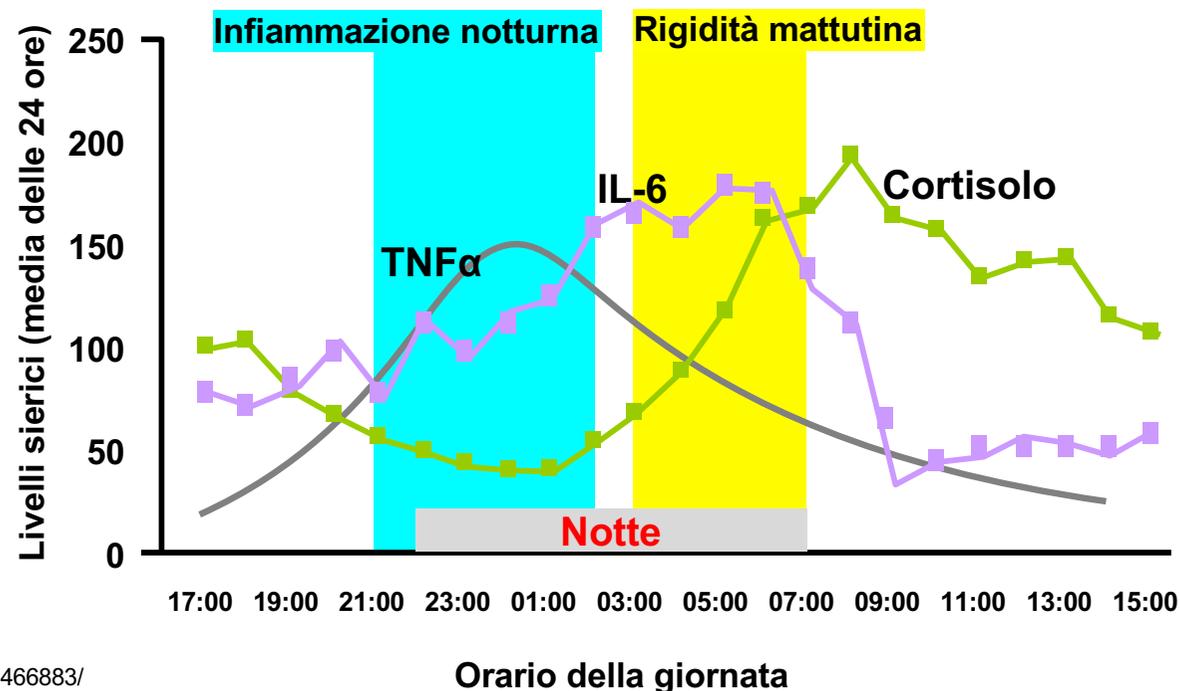


AR presenta ritmi circadiani alterati, responsabili dei sintomi mattutini

Nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), la disregolazione dei ritmi circadiani del cortisolo e delle citochine pro-infiammatorie può contribuire all'infiammazione cronica e ai sintomi della malattia.

Cortisolo

- I pazienti con AR spesso presentano un ritmo circadiano del cortisolo alterato, con livelli più bassi al mattino e picchi più alti durante la notte o nelle prime ore del mattino [1,2].
- Questo squilibrio può portare ad un aumento dell'infiammazione articolare, rigidità mattutina e fatica.
- La somministrazione di farmaci corticosteroidi come il prednisone può aiutare a ripristinare un ritmo circadiano più normale del cortisolo, migliorando i sintomi dell'AR [3].



1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466883/>

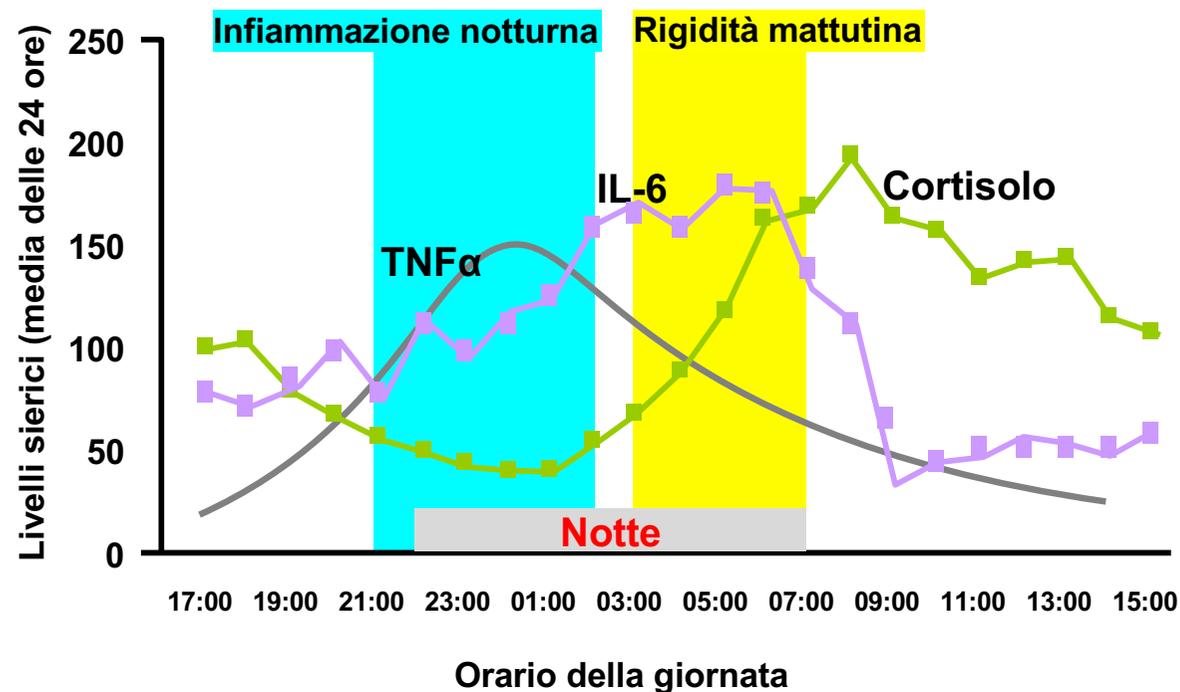
2. <https://ard.bmj.com/content/64/2/212>

3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789839/>

AR presenta ritmi circadiani alterati, responsabili dei sintomi mattutini

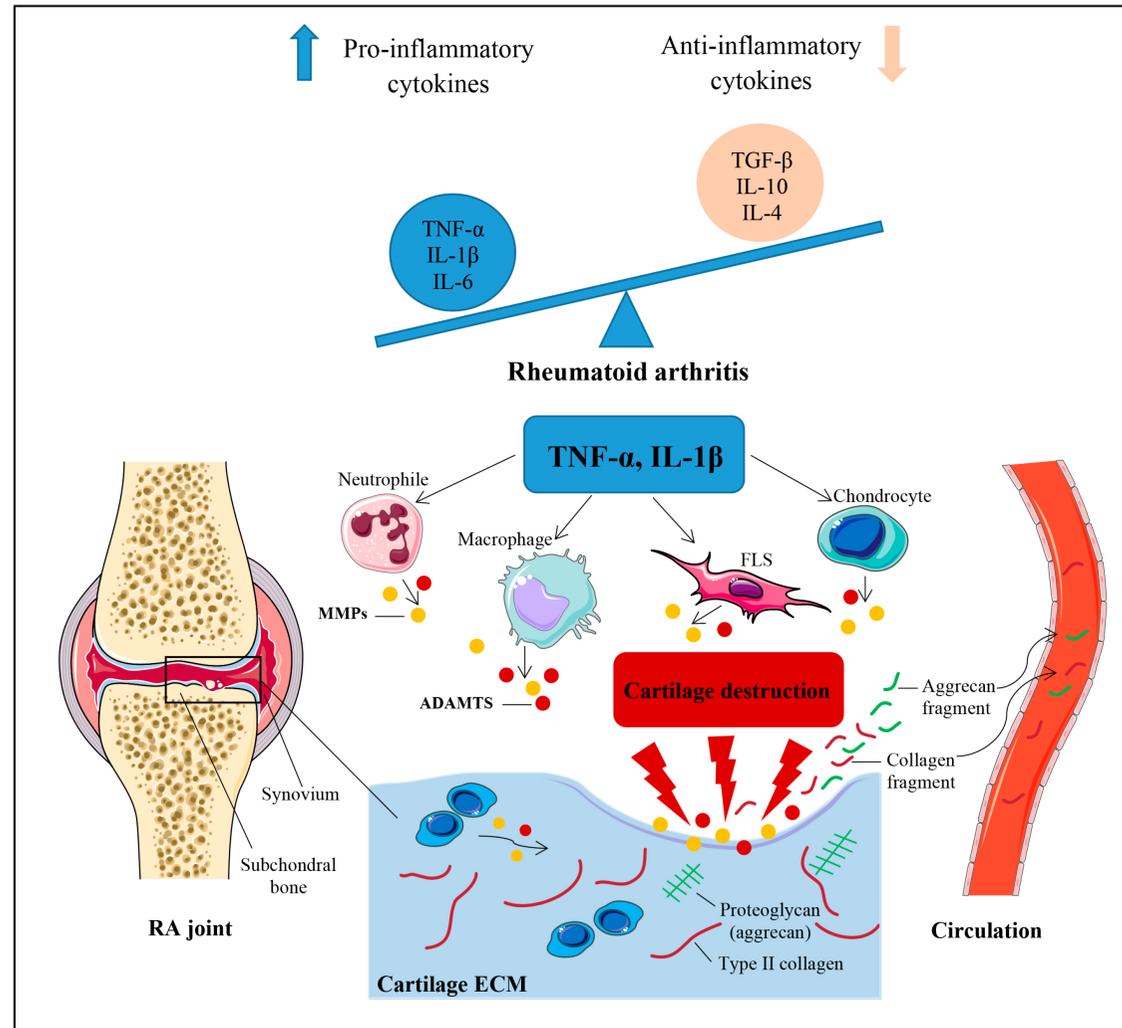
Citochine pro-infiammatorie

- TNF-alfa e IL-6 svolgono un ruolo chiave nell'infiammazione della AR.
- Nei pazienti con AR, i livelli di queste citochine tendono ad essere più alti e presentano un ritmo circadiano alterato rispetto ai soggetti sani [4,5].
- Questo squilibrio può contribuire all'infiammazione articolare, dolore e danno tissutale.
- I farmaci biologici che sopprimono il sistema immunitario possono aiutare a ridurre i livelli di citochine pro-infiammatorie e migliorare i sintomi dell'AR [6].



ARTRITE REUMATOIDE: Fase distruttiva

- **Danno alla cartilagine:** citochine e le metalloproteasi rilasciate dalle cellule infiammatorie degradano la cartilagine articolare, causando erosione e assottigliamento.
- **Danno osseo:** infiammazione cronica provoca l'erosione dell'osso subcondrale sottostante la cartilagine, causando deformità e instabilità articolare.
- **Fibrosi:** infiammazione persistente porta alla fibrosi del panno sinoviale, che può restringere lo spazio articolare e causare l'anchilosi (fusione ossea) delle articolazioni.



ARTRITE REUMATOIDE: segni e sintomi

- **Dolore articolare:** Il sintomo più comune dell'AR è il dolore alle articolazioni, che può essere acuto o sordo e può peggiorare con il movimento o la pressione. Il dolore può essere presente anche a riposo, soprattutto di notte o al mattino presto.
- **Gonfiore articolare:** Le articolazioni colpite da AR appaiono spesso gonfie e tumefatte a causa dell'infiammazione della membrana sinoviale. Il gonfiore può essere più evidente nelle piccole articolazioni delle mani, dei polsi, dei piedi e delle caviglie.
- **Rigidità articolare:** La rigidità articolare è un altro sintomo comune dell'AR, soprattutto al mattino dopo il risveglio. La rigidità può durare per 30 minuti o più e può migliorare con l'attività fisica.
- **Difficoltà di movimento:** L'infiammazione e il dolore articolare possono causare difficoltà di movimento, riducendo la flessibilità e l'ampiezza di movimento delle articolazioni colpite. In alcuni casi gravi, l'AR può portare alla deformità e alla disabilità articolare.

ARTRITE REUMATOIDE: sintomi

- **Stanchezza:** La stanchezza è un sintomo comune dell'AR e può essere grave, interferendo con le attività quotidiane.
- **Febbre:** Una leggera febbre può essere presente nelle fasi attive della malattia.
- **Perdita di peso:** La perdita di appetito e la difficoltà a mangiare a causa del dolore articolare possono portare a una perdita di peso involontaria.
- **Dolore muscolare:** Il dolore muscolare può essere presente nelle persone con AR, soprattutto nelle zone vicine alle articolazioni colpite.
- **Sindrome del tunnel carpale:** L'infiammazione dei tendini nel polso può causare la sindrome del tunnel carpale, con intorpidimento, formicolio e dolore alla mano e alle dita.

ARTRITE REUMATOIDE: Decorso clinico

- ❖ Inizio insidioso, da settimane a mesi
- ❖ Decorso clinico imprevedibile, per lo più progressivo
 - >60% 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

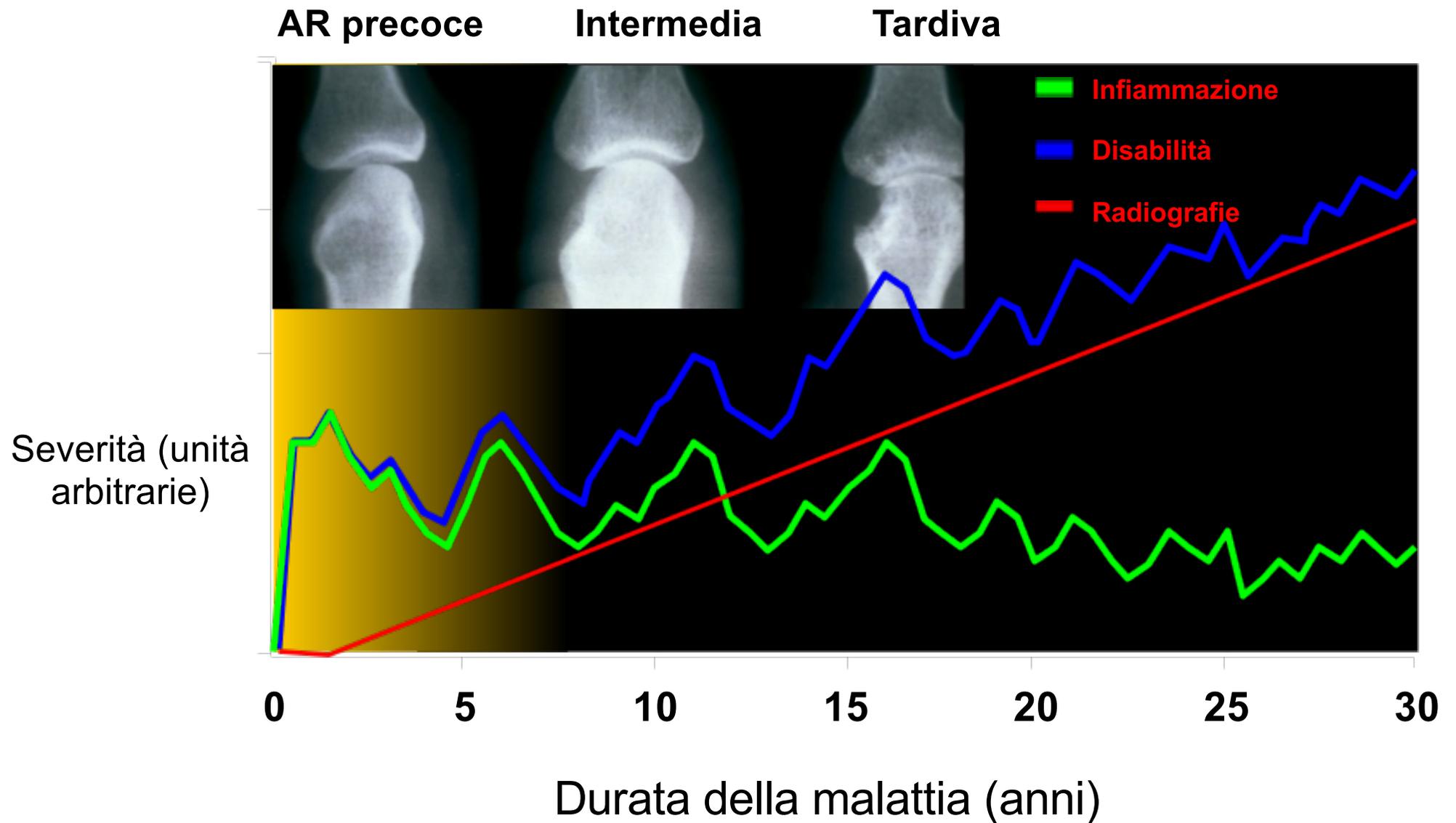


Criteri diagnostici per Artrite Reumatoide

- 1 Rigidità mattutina (≥ 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

Aspettativa di vita ridotta

- ❖ La AR può ridurre l'aspettativa di vita di 5-10 anni, con un indice di mortalità (Standardised Mortality Ratio) pari a 1.8-2.5.

Principali cause di decesso

- ❖ Le principali cause di decesso nei pazienti con AR includono infezioni, coinvolgimento polmonare e malattie cardiovascolari.

Disabilità

- ❖ I pazienti sviluppano generalmente una moderata disabilità nei primi due anni di malattia.
- ❖ Il 44% dei pazienti è inabile al lavoro 10 anni dopo l'esordio della malattia.

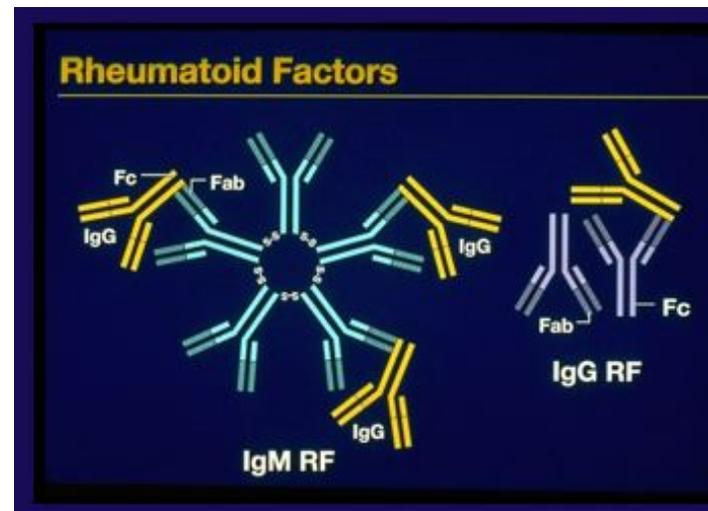
Fattori prognostici negativi all'esordio

- ❖ Positività del fattore reumatoide.
- ❖ Presenza di HLA-DR4.
- ❖ Elevato numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte.
- ❖ Elevati valori di VES (velocità di eritrosedimentazione) e PCR (proteina C reattiva).
- ❖ Comparsa precoce di erosioni radiologiche.
- ❖ Elevati livelli di incapacità funzionale e disabilità (HAQ - Health Assessment Questionnaire).
- ❖ Avverse condizioni socio-economiche.
- ❖ Basso grado di scolarità.
- ❖ Presenza di manifestazioni extra-articolari.

BIOMARCATORI

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 è FR-negativo
 - 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

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

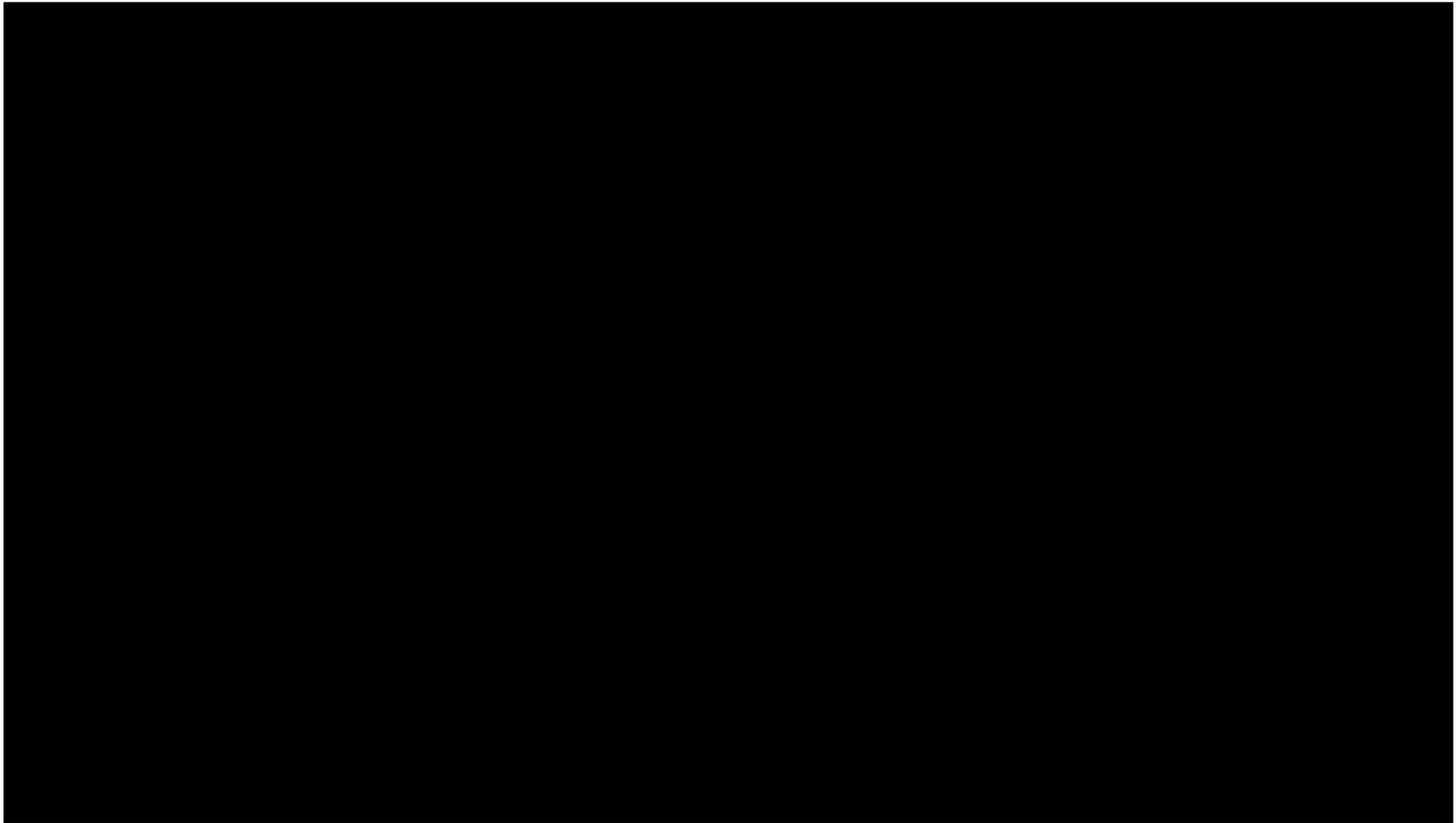
	Anti-CCP	RF
Sens.	67%	69%
Spec.	95%	85%
(+) LR	12.46	4.86
(-) LR	0.36	0.38

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

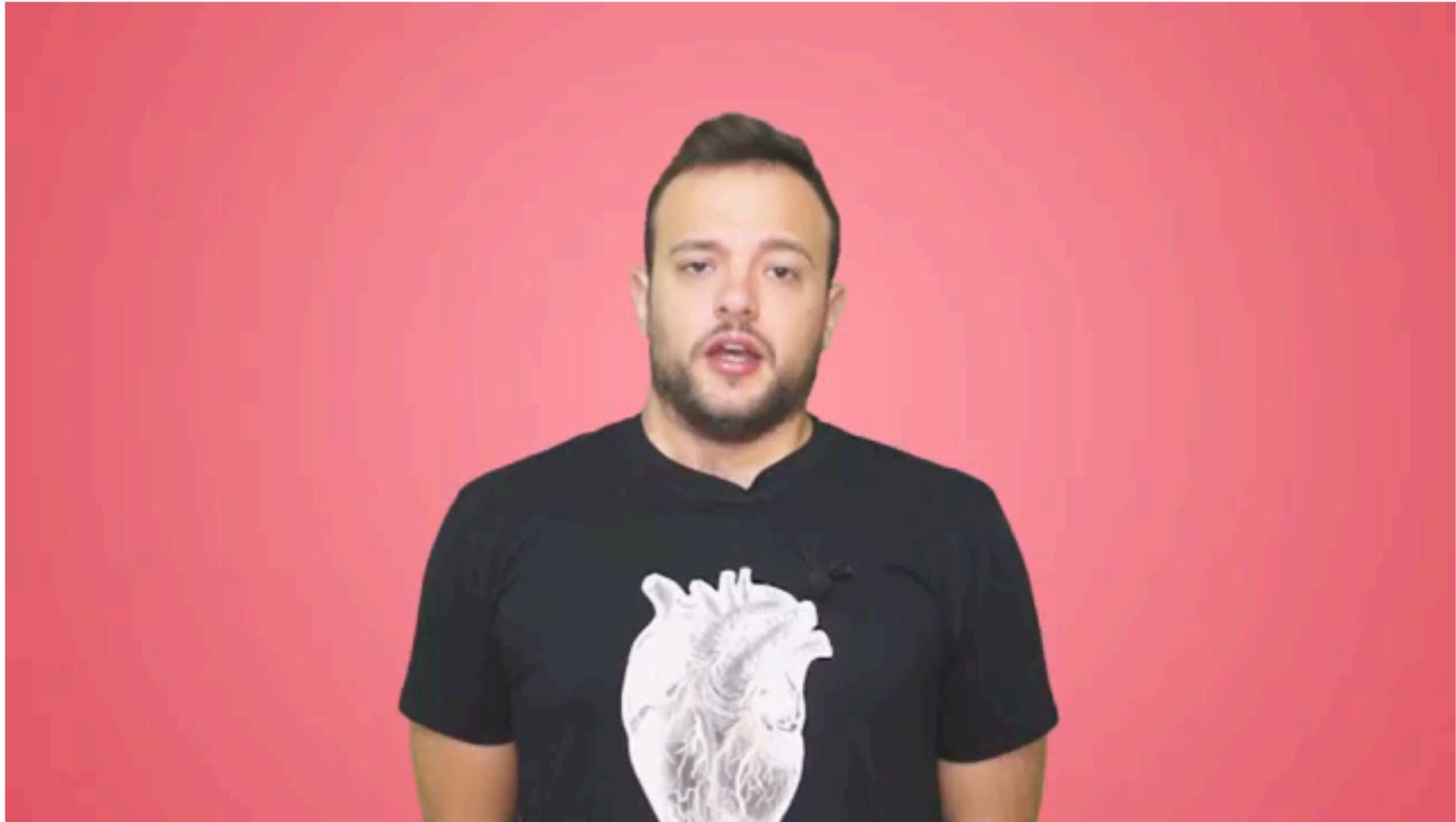
SUBSET	AR anti CCP pos	AR anti CCP neg
Fattori Genetici Predisponenti	HLA-DRB1 "SE" PTNP22 TRAF1-C5	HLA-DR3 IRF5
Fattori Ambientali Predisponenti	Fumo di sigaretta	Infezioni in età adulta
Rischio di erosioni	Elevato	Basso
Rischio di Manifestazioni Cliniche Extra-Articolari	Elevato	Basso
Rischio di disabilità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

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

<https://youtu.be/RpaubCfORvI>

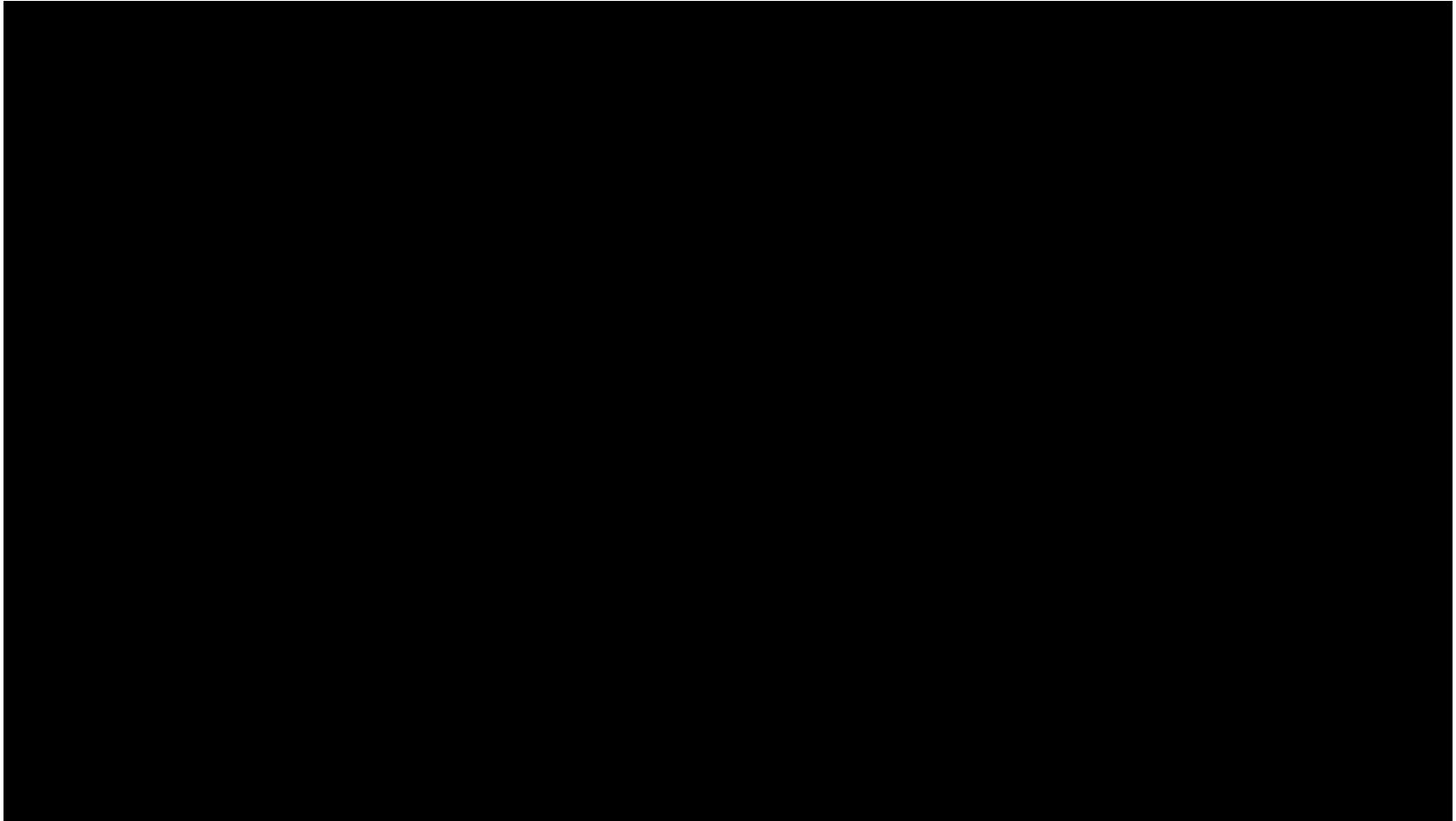


<https://youtu.be/q1a2Ttm-Wvo>



Terapie per AR

https://youtu.be/aD3g42-50rg?si=SBDy9EXO_q3m8bpv



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 vs Cortisonici

FANS	FANS
Vantaggi	Svantaggi
Riducono efficacemente il dolore e l'infiammazione	Possono causare effetti collaterali gastrointestinali, come ulcere peptiche e sanguinamento
Agiscono rapidamente	Aumentano il rischio di eventi cardiovascolari, come infarti e ictus
Relativamente sicuri a breve termine	Non sono efficaci nel rallentare o prevenire il danno articolare
Disponibili da banco	Non sono adatti per un uso a lungo termine a causa del rischio di effetti collaterali gravi

Cortisonici	Cortisonici
Vantaggi	Svantaggi
Potenti antinfiammatori e immunosoppressori	Più rischiosi dei FANS, con possibili effetti collaterali gravi, come soppressione del sistema immunitario, osteoporosi, fratture ossee, cataratta, diabete e malattie cardiache
Riducono efficacemente il dolore, l'infiammazione e la progressione della malattia	Non sono adatti per un uso a lungo termine a causa del rischio di effetti collaterali gravi
Possono essere utilizzati per trattare l'AR grave o refrattaria ai FANS	Sviluppo di resistenza

FANS vs Cortisonici

- I FANS sono un'opzione di prima linea per il trattamento dell'AR lieve o moderata.
- I cortisonici sono riservati ai pazienti con AR grave o refrattaria ai FANS o che non tollerano i FANS.
- La scelta del farmaco appropriato dipende da diversi fattori, tra cui la gravità della malattia, la risposta al trattamento, la presenza di comorbilità e le preferenze del paziente.
- Oltre ai FANS e ai cortisonici, altri farmaci possono essere utilizzati per trattare l'artrite reumatoide, tra cui:
 - **Farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD):** rallentano o prevengono il danno articolare.
 - **Terapie biologiche:** prendono di mira il sistema immunitario e riducono l'infiammazione.

DMARDs

(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

Farmaci antireumatici modificanti la malattia

Caratteristiche

- Modificano il corso della malattia rallentandone o prevenendone la progressione.
- Agiscono sul sistema immunitario, riducendo l'infiammazione che causa danni alle articolazioni.
- Richiede un tempo maggiore per l'insorgere degli effetti benefici rispetto ai FANS e ai cortisonici (da settimane a mesi).
- Vengono assunti per via orale, iniettiva o endovenosa.

Pregi

- Migliorano la funzionalità articolare e la qualità della vita.
- Riducono il dolore e l'infiammazione.
- Rallentano o prevengono il danno articolare.
- Possono essere utilizzati a lungo termine.

Difetti

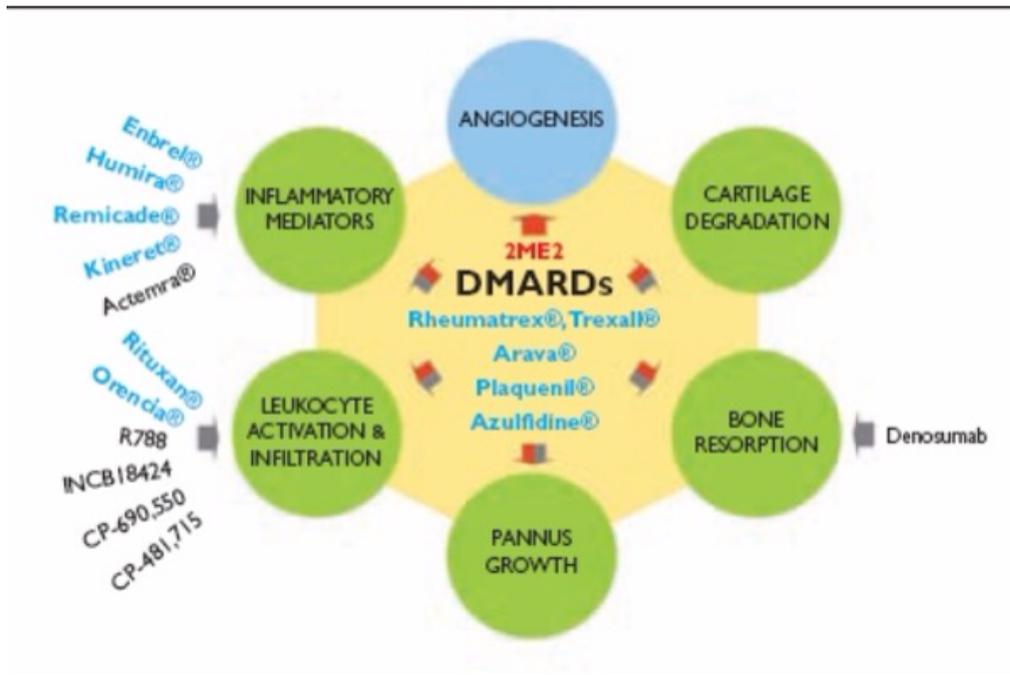
- Possono causare effetti collaterali, seppur meno gravi rispetto ai cortisonici.
- Richiede un monitoraggio regolare da parte del medico.
- Non sono efficaci in tutti i pazienti.
- Possono interagire con altri farmaci.

Esempi

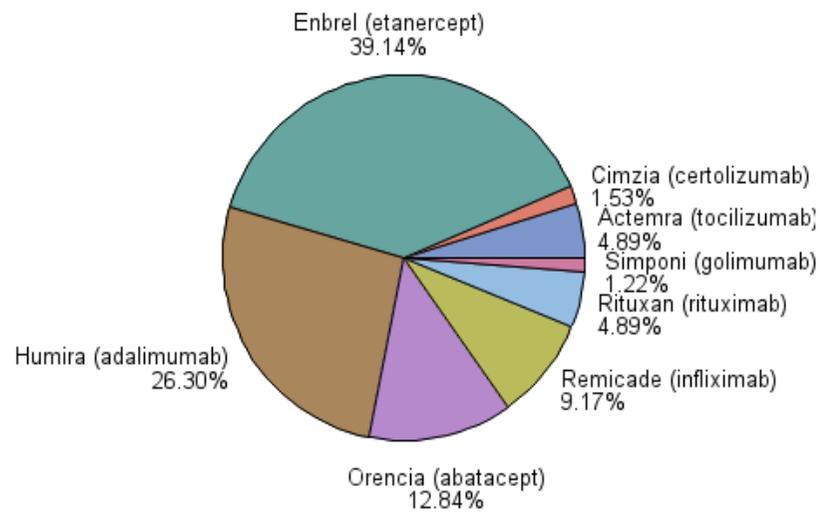
Metotrexato: DMARD più comunemente usato, disponibile in compresse, iniezioni e soluzione orale.

Leflunomide: somministrato come compresse, efficace nel ridurre l'attività della malattia.

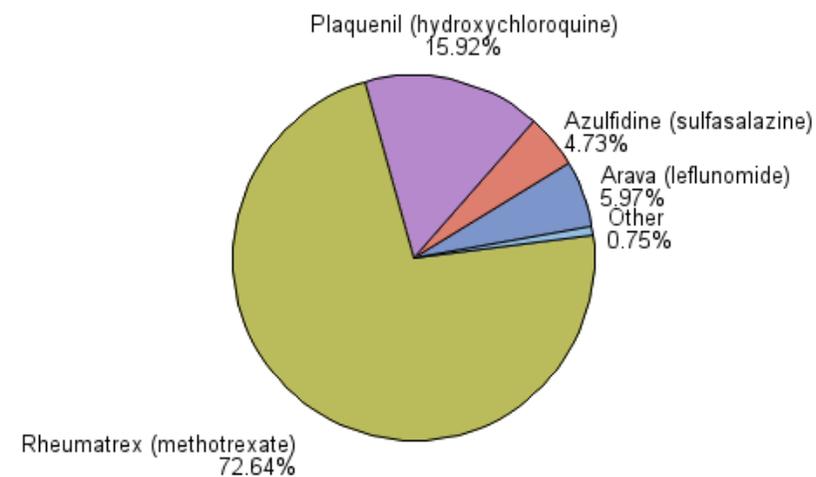
Sulfasalazina: disponibile in compresse, può causare effetti collaterali gastrointestinali.



Farmaci biologici



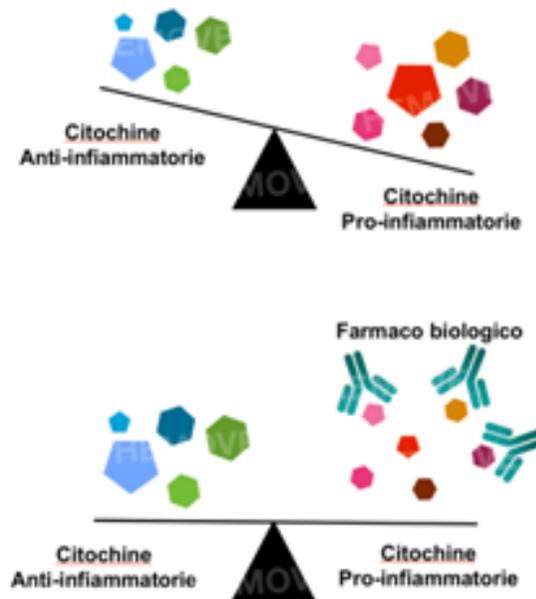
BIOLOGICS



NON-BIOLOGICS

Farmaci biologici

- Le terapie biologiche sono farmaci potenti che sopprimono il sistema immunitario e devono essere somministrate sotto la stretta supervisione di un medico.
- I pazienti che assumono terapie biologiche devono essere monitorati per eventuali effetti collaterali, tra cui infezioni, reazioni allergiche e problemi ematologici.
- Le terapie biologiche sono generalmente costose e possono non essere coperte da tutte le assicurazioni sanitarie.



Farmaci biologici anti-TNF- α

Meccanismo d'azione

- Bloccano l'attività del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α).

Esempi

- Adalimumab (Humira)
- Infliximab (Remicade)
- Etanercept (Enbrel)
- Golimumab (Simponi)
- Certolizumab pegol (Cimzia)

Farmaco	Data approvazione	Descrizione, Meccanismo d'azione
Infliximab	Agosto 1998	Si lega con elevata affinità a sTNF e mTNF
Etanercept	Novembre 1998	Si lega a TNF α impedendo l'interazione con il suo recettore
Adalimumab	Dicembre 2002	Si lega con elevata affinità al TNF α e impedisce il legame con il suo recettore
Certolizumab	Aprile 2008	Neutralizza selettivamente il sTNF e tmTNF
Golimumab	Aprile 2009	Forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF a umano, impedendo il legame del TNF α ai suoi recettori

Efficacia

- Riducono il dolore, il gonfiore e la rigidità articolare.
- Migliorano la funzionalità fisica.
- Possono rallentare o addirittura arrestare la progressione del danno articolare.
- Possono indurre la remissione della malattia in alcuni pazienti.

Vantaggi

- Efficace in pazienti che non rispondono ad altri trattamenti, come farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).
- Possono avere un effetto rapido (entro poche settimane).

Farmaci biologici anti-TNF- α

Somministrazione

- Vengono somministrati per iniezione, sottocute o per via endovenosa.
- La frequenza di somministrazione varia a seconda del farmaco.

Effetti collaterali

- Possono aumentare il rischio di infezioni (**1-20%**)*.
- Possono causare reazioni allergiche.
- Possono aumentare il rischio di tumori maligni.
- Altri effetti collaterali meno comuni: mal di testa, vertigini e stanchezza.

* Principali infezioni:

- Infezioni respiratorie (Bronchite, Polmonite, Sinusite)
- Infezioni del tratto urinario (Cistiti, Pielonefrite)
- Infezioni della pelle (Foruncoli, Ascessi)
- Infezioni opportunistiche (Candidosi, Tubercolosi)

Farmaci biologici anti-TNF- α

- **Tra il 20% e il 40%** dei pazienti con artrite reumatoide **non risponde inizialmente** ai farmaci anti-TNF- α .
- **Tra il 20% e il 50%** di quelli che rispondono inizialmente ai farmaci anti-TNF- α **perde la risposta nel tempo**.

La "non risposta" può essere definita in diversi modi:

- **Non risposta primaria:** il paziente non manifesta alcun miglioramento dei sintomi dopo un periodo di trattamento adeguato (tipicamente 3-6 mesi).
- **Perdita di risposta:** il paziente che inizialmente ha risposto al trattamento smette di migliorare o i sintomi peggiorano.
- **Mancata risposta adeguata:** il paziente manifesta un miglioramento dei sintomi, ma non raggiunge un livello di remissione o di basso grado di attività della malattia.

Inoltre, la risposta ai farmaci anti-TNF- α può essere influenzata da diversi fattori:

- **Caratteristiche della malattia:** gravità della malattia, durata della malattia e la presenza di co-morbilità.
- **Fattori del paziente:** l'età, il sesso, il fumo e l'obesità.
- **Farmaco specifico:** diversi farmaci anti-TNF- α hanno tassi di risposta variabili.
- **Comorbilità:** La presenza di altre condizioni mediche può influenzare la risposta al trattamento.

Farmaci biologici oltre agli anti-TNF- α

Bloccano l'attività di specifiche citochine infiammatorie, diverse dal TNF- α , che contribuiscono all'infiammazione e alla patogenesi dell'artrite reumatoide. Vie di somministrazione ed Effetti collaterali sono simili a quelli dei farmaci anti-TNF

Efficacia

- Possono essere efficaci in pazienti che non rispondono ai farmaci anti-TNF- α o in quelli che hanno sviluppato resistenza a questi farmaci.
- Riducono il dolore, il gonfiore e la rigidità articolare.
- Migliorano la funzionalità fisica.
- Possono rallentare o addirittura arrestare la progressione del danno articolare.
- Possono indurre la remissione della malattia in alcuni pazienti.

Esempi

- Anakinra (Kineret) - blocca l'IL-1
- Tocilizumab (Actemra) - blocca l'IL-6
- Secukinumab (Cosentyx) - blocca l'IL-17
- Ustekinumab (Stelara) - blocca l'IL-23

Vantaggi

- Offrono un'altra opzione di trattamento per i pazienti che non rispondono ai farmaci anti-TNF- α .
- Possono essere efficaci nel trattamento di specifiche sottotipi di artrite reumatoide.
- Possono avere un minor rischio di alcuni effetti collaterali associati ai farmaci anti-TNF- α , come infezioni.

Nuovi farmaci

Inibitori di Janus Kinasi (JAK)

Meccanismo di azione

- Bloccano l'azione delle Janus Kinasi (JAK), enzimi coinvolti nella segnalazione infiammatoria.
- Sono efficaci nel ridurre i sintomi dell'artrite reumatoide e migliorare la funzionalità articolare.
- Possono essere utilizzati in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antireumatici.

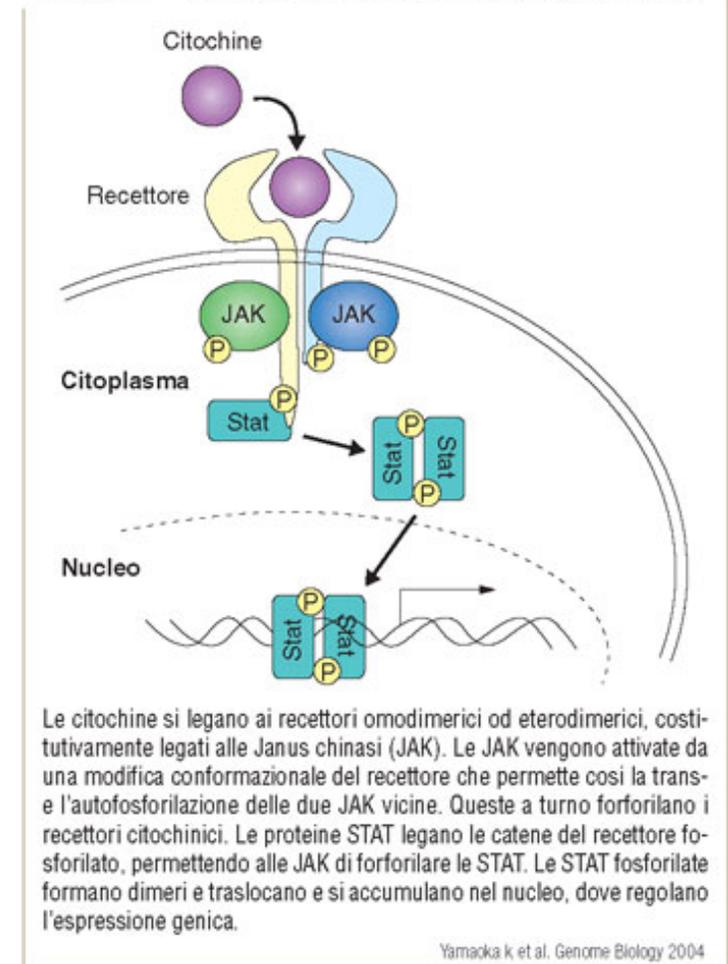
Esempi

- Baricitinib (Olmiant)
- Tofacitinib (Xeljanz)
- Ruxotinib (Opzella)
- Upadacitinib (Rinvoq)

Principali effetti collaterali

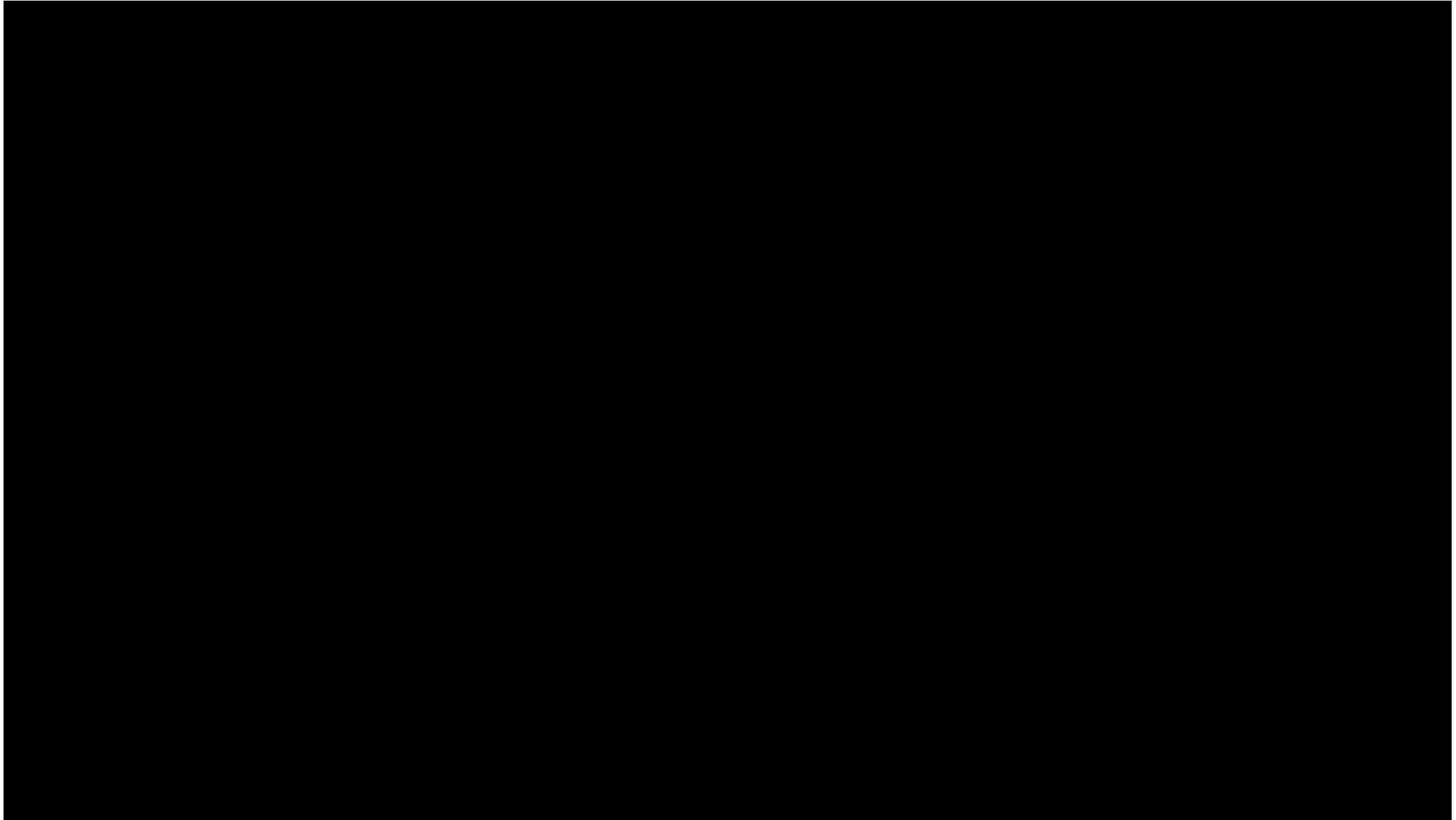
- Aumento del rischio di infezioni
- Aumento del colesterolo
- Diarrea
- Cefalea
- Sono generalmente sconsigliati in pazienti con gravi infezioni in corso o con ipersensibilità al farmaco.

FIG. 1 Overview del signalling citochinico



Artrite reumatoide, approccio moderno alla terapia

<https://youtu.be/XLq2ifsuqyU?si=Kei1C1NdZNkNPR9B>



Artrite Reumatoide: biomarcatori per predire la risposta alle terapie

<https://youtu.be/VDkUQH1ZhqI>



Tipi di dolore in Reumatologia

Meccanico ==>>> **ARTROSI**

- ❖ 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

Infiammatorio ==>>> **ARTRITE**

- ❖ Presente soprattutto la notte ed al mattino
- ❖ 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.

Fibromialgico ==>>> **FIBROMIALGIA**

- ❖ Diffuso
- ❖ Costante
- ❖ Aggravato da fattori ambientali e da stress
- ❖ Spesso associato a facile affaticabilità

Dolore in reumatologia

https://youtu.be/6UCwy_Ni6qQ

