

## 3. Artrite reumatoide

### Definizione

Malattia infiammatoria cronica a carattere sistemico caratterizzata da poliartrite cronica con interessamento principale delle articolazioni periferiche e dei tessuti periarticolari.

### Epidemiologia

- Prevalenza nella popolazione adulta: 1%
- Rapporto maschi/femmine: 1/2-3
- Prevalenza in età pediatrica: /
- Età media e/o decenni maggiormente colpite: 35-50 anni; meno frequente in età pediatrica
- Incidenza annuale stimata: 3:10.000.

### Segni e sintomi

- Aspecifici
  - Malessere generale
  - Astenia
  - Febbre
  - Calo ponderale
- Apparato muscoloscheletrico
  - Artrite simmetrica delle piccole articolazioni di mani e piedi
  - Artrite simmetrica delle grosse articolazioni (meno frequente, specie all'esordio)
  - Atrofia dei muscoli interossei delle mani
  - Deformità delle dita delle mani dovuta a distruzione di articolazioni e tendini
  - Anchilosi delle grosse articolazioni (in fase avanzata)
  - Tenosinoviti

- Sindrome del tunnel carpale
- Rotture tendinee
- Atrofia muscolare da disuso
- Apparato cardiovascolare
  - Pericardite asintomatica
  - Miocarditi
  - Vasculiti coronariche
  - Alterazioni valvolari
  - Difetti di conduzione
  - Lesioni vasculitiche di vari distretti (più comunemente la cute)
- Apparato respiratorio
  - Pleurite
  - Fibrosi interstiziale (Sindrome di Caplan)
  - Bronchiolite obliterante
- Apparato gastroenterico
  - Coinvolgimento per lo più secondario agli effetti collaterali dei farmaci
  - Il fegato è spesso interessato in corso di Sindrome di Felty (splenomegalia e neutropenia)
- Apparato urinario
  - Il rene è raramente coinvolto direttamente dalla malattia. L'interessamento renale è per lo più secondario agli effetti dei farmaci (farmaci anti-infiammatori non steroidei, sali d'oro, ciclosporina), a processi infiammatori legati alla malattia di base (amiloidosi), o a patologie associate (Sindrome di Sjögren con alterazioni tubulari renali).
- Sistema emopoietico
  - Anemia normocromica-normocitica
  - Trombocitosi
  - Leucopenia (Sindrome di Felty)
  - Splenomegalia (Sindrome di Felty)
- Sistema nervoso
  - Mononeuriti multiple

- Alterazioni legate a lesioni vasculitiche
- Mielopatia cervicale
- Occhio
  - Xeroftalmia
  - Episclerite
  - Uveite
  - Scleromalacia

### Condizioni associate

Altre connettivopatie infiammatorie (*overlap syndromes*)

### Storia naturale

La prognosi della malattia è generalmente infausta a causa dell'elevato grado di disabilità, morbilità e mortalità. Il 5-10% circa dei pazienti va in remissione spontanea. Circa il 33% dei pazienti dopo 5 anni di malattia è inabile al lavoro e, approssimativamente, la metà di questi ha delle disabilità sostanziali. L'aspettativa di vita è mediamente accorciata di 5-10 anni. La mortalità è associata con età, sesso femminile, basso stato sociale, positività di alcuni indici di flogosi (VES, PCR), presenza del fattore reumatoide, severo coinvolgimento delle articolazioni, patologie intercorrenti e/o concomitanti (infezioni, malattie cardiopolmonari, renali, sanguinamenti gastrointestinali, disordini linfoproliferativi); questi ultimi eventi possono essere correlati alla malattia di base (vasculiti, amiloidosi) o ad effetti collaterali delle terapie.

### Esami di laboratorio utili

Non esistono test patognomonici disponibili che aiutino nella conferma diagnostica dell'artrite reumatoide (AR).

- VES e PCR (indicatori di attività di malattia); i valori di PCR correlano, inoltre, con la progressione radiologica della malattia
- Esame emocromocitometrico
- Esame del liquido sinoviale

- Variabili immunologiche: fattore reumatoide, ANA, Anti-CCP, Anti- RA 33
- HLA-DR4

### **Esami strumentali utili**

- Radiogrammi standard dei distretti articolari interessati
- RMN (in pazienti con alterazioni della colonna cervicale)
- Ultrasonografia (studio di guaine tendinee, recessi articolari, cisti, membrana sinoviale)
- MOC
- Altre procedure: artroscopia diagnostica, aspirazione di liquido sinoviale, biopsie degli organi eventualmente coinvolti

### **Diagnosi differenziali possibili**

- Lupus eritematoso sistemico
- Amiloidosi
- Crioglobuline
- Epatite B
- Ipotiroidismo
- Malattie infiammatorie della colonna
- Malattia di Lyme
- Febbre mediterranea familiare
- Sindrome mielodisplastica
- Sindrome paraneoplastica
- Polimialgia reumatica
- Artrite psoriasica
- Sarcoidosi
- Sindrome di Sjögren
- Sindrome di Whipple
- Sclerosi sistemica
- Gotta
- Endocardite batterica sub-acute
- Emoglobinopatie
- Linfomi
- Artriti infettive: da batteri, da virus

## CRITERI DIAGNOSTICI

Può essere fatta diagnosi di artrite reumatoide se vengono soddisfatti non meno di 4 dei seguenti 7 criteri. I criteri da 1 a 4 devono essere presenti da almeno 6 settimane. I pazienti con 2 criteri diagnostici non sono esclusi. La definizione di artrite reumatoide probabile, classica e definita non si dovrebbe più utilizzare.

<b>Criteri</b>	<b>Definizione</b>
1. Rigidità mattutina	In regione periarticolare e articolare, della durata di almeno 1 ora, prima del miglioramento totale
2. Interessamento artritico di almeno 3 articolazioni	Almeno 3 articolazioni che contemporaneamente abbiano manifestato edema dei tessuti molli e/o idrarto (non da ipertrofia dell'osso), osservato da un medico. Le possibili 14 zone, a sinistra o a destra, sono le articolazioni interfalangee prossimali (IFP), metacarpofalangee (MCF), polso, gomito, ginocchio, anche, e metatarsofalangee (MTF)
3. Interessamento artritico delle articolazioni della mano	Almeno una zona con edema: polso, MCF o IFP
4. Artrite simmetrica	Interessamento contemporaneo delle stesse aree articolari (definite al punto 2) su entrambi i lati del corpo (coinvolgimento bilaterale di IFP, MCF; l'interessamento delle MTF può essere accettabile anche senza la simmetria assoluta)
5. Noduli reumatoidi	Noduli sottocutanei, sopra le prominenze ossee, a carico delle superfici estensorie o in una zona intra-articolare, osservati da un medico

*Segue*

Segue

<b>Criteri</b>	<b>Definizione</b>
6. Fattore reumatoide (FR) nel siero	Dimostrazione di una quota anomala di FR sierico attraverso qualsiasi metodo per il quale il risultato sia stato positivo in meno del 5% dei soggetti normali di controllo
7. Modificazioni radiografiche	Modificazioni tipiche nell'Rx della mano in postero-anteriore e del polso, che devono includere le erosioni, o osteoporosi inequivocabile localizzata a livello delle articolazioni interessate o in zone immediatamente limitrofe
<b>Classificazione dello stato funzionale nell'artrite reumatoide</b>	
CLASSE I	Completamente abile nelle attività della vita quotidiana (cura personale, attività lavorative e tempo libero)
CLASSE II	Abile nelle attività della cura della propria persona e in quelle lavorative ma con limitazione nelle attività del tempo libero
CLASSE III	Abile nelle attività della cura della propria persona, ma con limitazione nell'attività lavorativa e nelle attività del tempo libero
CLASSE IV	Limitato nell'accudire la propria persona, nelle attività lavorative e del tempo libero
<p>In mancanza di alcuni dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se le radiografie non sono disponibili → sostituire con edema delle metacarpofalangee</li> <li>• Se i risultati dei test del fattore reumatoide non sono disponibili → sostituire con la radiografia del polso</li> <li>• Se i test routinari non sono disponibili la malattia non può essere classificata</li> </ul>	

Questo metodo classificativo determina una **sensibilità del 94,0%** e una **specificità dell'89,0%** che corrispondono ad un **likelihood ratio del test positivo di 8,54** e del **test negativo di 0,07**.

Nella tabella 3.1 è mostrato il calcolo di LR+ e LR- in base alla sensibilità e alla specificità del metodo e il calcolo dei valori predittivi, positivi e negativi, a partire da valori di probabilità pre-test corrispondenti allo 0,1%.

**Tabella 3.1** – Artrite reumatoide

Sensibilità	94,0%			
Specificità	89,0%			
Probabilità pre-test	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo	LR+	LR-
0,001	0,0085	0,9999	8,54	0,0674
0,002	0,0168	0,9999		
0,01	0,0795	0,9993		
0,02	0,1485	0,9986		
0,1	0,4870	0,9926		
0,2	0,6812	0,9834		
0,3	0,7855	0,9719		
0,4	0,8507	0,9570		
0,5	0,8952	0,9368		

Nota. La probabilità pre-test, il valore predittivo del test positivo e negativo sono riportati in termini di proporzione (cioè sono riferiti a 1; se vogliamo trasformare i numeri in percentuali, ovviamente si deve moltiplicare per 100).

**Caso clinico**

Donna di anni 45 presenta da circa 6 settimane rigidità mattutina, della durata di circa due ore, e l'interessamento artritico di due articolazioni (la I interfalangea prossimale, a destra, e il polso omolateralmente); inoltre, il fattore reumatoide è positivo.

*La paziente presenta il 1°, il 3° e il 6° criterio ACR. I criteri non sono soddisfatti per porre diagnosi (test negativo); in una donna di questa fascia d'età possiamo aspettarci una prevalenza di artrite reumatoide di circa l'1%.*

Nel caso in cui i criteri ACR non siano soddisfatti e con una prevalenza dell'1% (vedi colonna probabilità pre-test = 0,01) il valore predittivo negativo è altissimo (0,9993; cioè vicino al 100%). Del resto il LR- inferiore a 0,15 indica una capacità molto elevata di escludere la malattia quando i criteri non sono soddisfatti.

Anche il reumatologo esperto dovrà riconsiderare il caso clinico (soprattutto la diagnosi differenziale) se è convinto di poter porre diagnosi esclusivamente sulla base della propria esperienza.