

Atti del Convegno “AR: capire, conoscere, curare”

Ruolo delle alterazioni scheletriche nell'Artrite Reumatoide



Quirico Mela

Dipartimento di Scienze Medico
Internistiche “M. Aresu”
U.O. Medicina Interna e Reumatologia
Università di Cagliari
mela@medicina.unica.it

“ Un ruolo centrale nella
comparsa delle lesioni
ossee è occupato da alcune
molecole proteiche

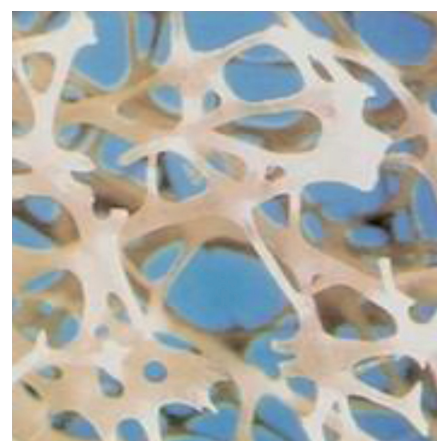
L'Artrite Reumatoide (AR), malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune che coinvolge primitivamente le articolazioni diartrodiali ma che può comportare anche un coinvolgimento sistemico, si caratterizza per la presenza di un processo flogistico articolare con carattere erosivo che determina, se non curata adeguatamente, la distruzione dei capi ossei iuxtarticolari, delle strutture periarticolari e lo sviluppo di deformità invalidanti. Il coinvolgimento osseo nell'Artrite Reumatoide non è limitato solo alle strutture ossee periarticolari ma è evidente anche a livello sistemico.

L'osteoporosi periarticolare, presente già nelle prime fasi della malattia, le erosioni marginali evidenti nelle zone ossee non ricoperte da cartilagine e le erosioni più tardive dell'osso subcondrale costituiscono le tipologie di coinvolgimento dell'osso adiacente alle articolazioni interessate dal processo infiammatorio.

L'osteoporosi con le tipiche fratture a livello del radio distale, dell'omero, delle coste, della colonna vertebrale e del femore sono espressione invece del coinvolgimento sistemico dell'osso nel malato di Artrite Reumatoide.

La somministrazione di vitamina D3 sembra in grado di limitare gli effetti osteopenizzanti dei glucocorticoidi

In realtà esiste una relazione fra infiammazione e danno scheletrico: un'attività di malattia elevata comporta anche un elevato danno scheletrico; una riduzione dello stato infiammatorio si associa ad un minor danno osseo ed anche cartilagineo. Nella genesi delle lesioni scheletriche occupa un ruolo centrale lo sbilanciamento fra i processi di riassorbimento e quelli di neoformazione ossea; la stimolazione delle cellule che operano il riassorbimento osseo “gli osteoclasti” è aumentata mentre la stimolazione delle cellule deputate alla costruzione dell'osso “gli osteoblasti” è ridotta. Il processo infiammatorio prende origine dalla sinovite (sinovite) ed interessa successivamente l'osso subcondrale (osteite). A questo livello compare prima un edema osseo caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio e successivamente compaiono le erosioni che tipicamente caratterizzano questa malattia. La membrana sinoviale infiammata è infatti la sorgente di svariate sostanze che stimolano l'attività delle cellule deputate al riassorbimento osseo e che inibiscono i processi di neoformazione ossea. Un ruolo centrale nella comparsa delle lesioni ossee è occupato da alcune



OSSO SANO



OSSO CON OSTEOPOROSI

molecole proteiche (citochine: RANK-L) che, prodotte dai fibroblasti sinoviali, dai linfociti B e T attivati e dai macrofagi, sono presenti in elevata quantità nella membrana sinoviale infiammata e sono in grado di amplificare i processi di riassorbimento osseo, determinando quindi la comparsa di osteoporosi periarticolare ed erosioni. L'osteoporosi e la comparsa di fratture della colonna vertebrale e del femore sono alcune delle manifestazioni del coinvolgimento sistemico dell'osso nell'Artrite Reumatoide.

Approfondimento

Ipogonadismo

Per ipogonadismo in campo medico, si intende una situazione clinica che comporta una inadeguata secrezione dell'ovaio o del testicolo. Gli steroidi sessuali (estrogeni e androgeni) hanno un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo, regolando direttamente, attraverso recettori specifici l'attività e la proliferazione osteoblastica. Un qualsiasi stato di ipogonadismo sia in età prepuberale sia in età postpuberale nei due sessi può quindi determinare una compromissione ossea più o meno marcata.

La comparsa delle fratture muta radicalmente la qualità di vita dei pazienti con AR. Il rischio di eventi fratturativi nei pazienti con AR è aumentato (più che raddoppiato) al punto che tutti i questionari creati allo scopo di valutare il rischio fratturativo nei pazienti con Osteoporosi prevedono che venga precisato se si è malati di Artrite Reumatoide. I fattori che interferiscono con il coinvolgimento della massa ossea e che quindi incrementano il rischio fratturativo nell'AR sono essenzialmente lo stato di attività di malattia, l'uso di farmaci osteopenizzanti, la ridotta funzione articolare. Un ruolo di rilievo riveste inoltre il basso introito alimentare di calcio ed il deficit di vitamina D3. L'obiettivo prioritario che ci si pone nel trattamento dell'AR è il raggiungimento della remissione clinica della malattia e conseguentemente l'arresto della progressione delle lesioni osteoarticolari. Con la remissione clinica viene meno quella esagerata produzione di citochine pro infiammatorie e quindi si inibisce l'attivazione del sistema che facilita la perdita di tessuto scheletrico. Gli osteoclasti non vengono più attivati in maniera esagerata dal processo infiammatorio.

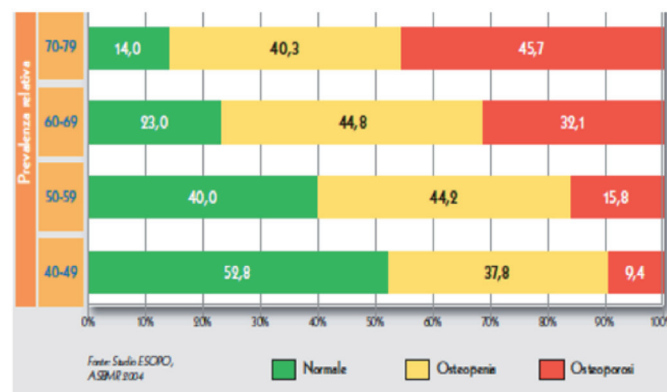
Un ruolo fondamentale è rivestito dai farmaci utilizzati per il raggiungimento della remissione clinica. Infatti il conseguimento di questo obiettivo non sempre è a costo zero: i glucocorticoidi (GC), farmaci di frequente utilizzo, inibiscono la genesi e la sopravvivenza degli osteoblasti, alterano l'attività biosintetica degli osteoblasti, aumentano la degradazione del collagene, inducono la sintesi RANKL ed in ultima analisi aumentano l'attività osteodistruttiva degli osteoclasti; riducono inoltre l'assorbimento di calcio, ne aumentano la sua eliminazione urinaria ed inducono la comparsa di un ipogonadismo* che esercita ulteriori effetti negativi sull'osso. Questi effetti sono particolarmente evidenti per dosaggi elevati, tuttavia sono presenti, anche se meno palesi, quando si utilizzino basse dosi. La riduzione della massa ossea compare rapidamente dopo l'inizio della terapia steroidea, e l'incremento degli eventi fratturativi può già essere evidente dopo sei mesi di terapia. Gli effetti negativi sono correlati sia con la dose giornaliera che con i tempi di assunzione. La sospensione della terapia steroidea migliora rapidamente la resistenza meccanica dell'osso.

Non vanno inoltre trascurati gli effetti negativi dei GC sulla componente muscolare (miopatia metasteroidea) cui può conseguire un incremento del rischio di cadute. Il Metotrexate, farmaco di riferimento nel trattamento dell'AR, non sembra invece incrementare il rischio fratturativo alle comuni posologie utilizzate in questa malattia, mentre la Cyclosporina A sembra si correli con un incremento della perdita ossea solo nei trattamenti prolungati. Un discorso diverso meritano invece

i farmaci biologici. Anche se non esistono ancora degli studi conclusivi, i primi dati sembrano evidenziare come l'utilizzo dei farmaci anti TNF □ sia in grado di migliorare la massa scheletrica. Nel paziente con artrite reumatoide possono inoltre essere presenti condizioni diverse e indipendenti dalla malattia di base che possono favorire o accelerare la comparsa delle alterazioni scheletriche sistemiche. Fra i fattori di rischio primari per osteoporosi ricordiamo l'eccessivo consumo di alcol, il fumo di sigarette, la menopausa precoce, il basso indice di massa corporea, la bassa massa ossea, la presenza di altre malattie comportanti la comparsa di una osteoporosi secondaria; l'età avanzata ed il sesso femminile costituiscono dei fattori di rischio aggiuntivi. Per una più corretta prevenzione e gestione degli eventi scheletrici non si devono inoltre trascurare tutte quelle condizioni che facilitano il rischio di cadute quali i disturbi dell'equilibrio, i disturbi visivi, il deterioramento cognitivo, le malattie neuromuscolari, le malattie del sistema nervoso, l'uso di farmaci ipnotici. In questi ultimi anni si sta dando particolare enfasi alla necessità di normalizzare il deficit di vitamina D3 che sembra frequente in questi pazienti.

La somministrazione di vitamina D3 sembra in grado di limitare gli effetti osteopenizzanti dei glucocorticoidi e di prevenire e correggere la miopatia indotta dal deficit vitaminico e dall'uso di steroidi. La vitamina D esplica anche una la azione favorevole anche sul sistema immunitario. ■

PREVALENZA DI OSTEOPENIA E OSTEOPOROSI NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE IN ITALIA



Tipologie di coinvolgimento osseo nell'Artrite Reumatoide

Localizzato:

1. osteoporosi periacrolare
2. erosioni marginali nelle zone ossee non ricoperte da cartilagine
3. erosioni tardive dell'osso subcondrale

Sistemico:

1. osteoporosi
2. erosioni fratture

Condizioni che si associano alla comparsa di osteoporosi nell'AR

- Attività di malattia
- Farmaci (Glucocorticoidi, immunosoppressori)
- Attività fisica deficitaria
- Basso introito di Calcio e Deficit vitamina D3
- Condizioni diverse e indipendenti dalla malattia di base
 - eccessivo consumo di alcool
 - fumo di sigarette
 - menopausa precoce
 - basso indice di massa corporea
 - bassa massa ossea
 - presenza di altre malattie comportanti la comparsa di osteoporosi secondarie
 - età elevata
 - sesso femminile