

## ARTRITE REUMATOIDE Anticorpi anti-Citrullina, un nuovo marcatore dell'Artrite Reumatoide

L'Artrite Reumatoide è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dall'infiammazione dei tessuti articolari; ad andamento cronico e progressivo, dolorosa ed invalidante.

L'esordio ed il decorso sono variabili, infatti si può presentare in forma acuta e a rapida progressione oppure in forma a lenta evoluzione. Nonostante le sedi colpite siano prevalentemente quelle articolari, spesso può interessare altri organi ed apparati (rene, cuore, polmone, occhio, cute..).

L'eziopatogenesi dell'Artrite Reumatoide non è ancora ben chiarita; una delle ipotesi, tra le più accreditate, è quella che fa riferimento ad un **evento scatenante** che in un **soggetto geneticamente predisposto** porta ad una attivazione e perturbazione del sistema immunitario.

Tra gli eventi scatenanti si è parlato molto della possibilità che infezioni virali, soprattutto sostenute da alcuni Herpes Virus (Citomegalovirus ed Epstein-Barr Virus), siano alla base dell'attivazione anomala del sistema immunitario che porta all'instaurarsi della patologia autoimmune. A sostegno di questa tesi alcune considerazioni epidemiologiche (da circa un secolo com-

portamento simile ad una malattia infettiva in fase di decremento) e il fatto che nei linfociti T del liquido sinoviale di soggetti con Artrite Reumatoide frequentemente si ritrovano segni indiretti di infezione da questi virus.

Sono state individuate alcune associazioni genetiche del sistema HLA che ricorrono nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide ad esempio HLA-DR4 nei soggetti di razza bianca, HLA DR1 nelle popolazioni non caucasiche o la predisposizione genetica all'Artrite Reumatoide dovuta agli alleli HLA-DRB1 (epitopi condivisi).

Si può affermare, al di là delle argomentazioni speculative e delle diverse interpretazioni di evidenze scientifiche, che la genesi della malattia è multifattoriale e una volta che il sistema immunitario viene attivato, scattano tutti i meccanismi del processo infiammatorio che si automantiene.

### LA MALATTIA

Le modalità di esordio dell'Artrite Reumatoide sono molto diverse da soggetto a soggetto. Generalmente si tratta di una modalità lenta e graduale con sintomi aspecifici (malessere diffuso,

astenia, febbricola, dolori articolari) che, con l'andare del tempo diventano sintomi più definiti come rigidità mattutina, dolori e tumefazioni articolari.

Il coinvolgimento articolare, in genere simmetrico e bilaterale (artrite poliarticolare), più raramente mono-oligoarticolare, con segni precoci di flogosi è la manifestazione clinica dominante che indirizza la diagnosi di Artrite Reumatoide.

Le caratteristiche tipiche dell'Artrite Reumatoide nella forma poliarticolare sono la distribuzione simmetrica ad andamento progressivo e centripeto, infatti le articolazioni distali sono colpite prima di quelle prossimali. Le articolazioni più colpite sono quelle delle mani e dei polsi (metacarpofalangee ed interfalangee) e via via quelle dei piedi, delle ginocchia, dei gomiti, delle spalle...

Le manifestazioni principali sono:

- il *dolore*, che è presente a riposo;
- la *tumefazione articolare* dovuta al versamento intrarticolare, all'ipertrofia ed edema dei tessuti articolari;
- la *rigidità articolare*, soprattutto mattutina e per un periodo prolungato, fino a qualche ora;
- la *limitazione funzionale*
- la *deformità articolare* con asp-

etti caratteristici (mani a "colpo di vento");

- l'*anchilosi* nelle fasi più avanzate.

In percentuali non trascurabili accanto a manifestazioni articolari e paraarticolari ne possono comparire altre a carico di organi ed apparati diversi da quelli articolari, comunque sempre legate ai processi reumatoidi. Le sedi più colpite sono la cute (es.: noduli sottocutanei, e vasculite) l'apparato respiratorio (fibrosi interstiziale, noduli polmonari, pleurite) l'occhio (sclerite), l'apparato cardiovascolare (pericardite, endocardite, vizi valvolari). Possono essere colpiti anche l'apparato muscolare (miopatie), il sistema nervoso (neuropatie periferiche) ed il tessuto osseo (osteoporosi).

Infine, alcune varianti cliniche si manifestano in modo peculiare ed hanno un inquadramento nosologico peculiare: pneumoconiosi ed artrite reumatoide a definire la sindrome di Caplan, neutropenia e splenomegalia con artrite reumatoide ad identificare la sindrome di Felty, febbre intermittente, rush cutanei evanescenti, oligoartrite con iperferritinemia a tracciare i contorni della malattia di Still dell'adulto.

## IL LABORATORIO

La diagnosi di Artrite Reumatoide in presenza di malattia conclamata non è particolarmente difficoltosa, mentre all'esordio occorre particolare cautela: un aiuto nella definizione diagnostica di una artrite reumatoide viene dai criteri dell'ACR (American College of Rheumatology).

Oltre alle tecniche di immagine è utile anche prendere in considerazione test di laboratorio per una diagnosi differenziale con altre patologie reumatiche.

La diagnostica di laboratorio offre numerosi test che possono

essere di grande aiuto nel monitorare uno stato infiammatorio e la sua evoluzione, test che tuttavia peccano di un certo grado di aspecificità.

Accanto agli esami tradizionali, recentemente sono stati resi disponibili indagini biochimiche che offrono elevati gradi di sensibilità e specificità per supportare la diagnosi di Artrite Reumatoide.

L'anticorpo anti-citrullina inserito recentemente nei test convenzionati con il S.S.N.

L'anticorpo anti-citrullina o anti-CCP (peptide ciclico citrullinato) è un anticorpo che si lega ad un aminoacido modificato, la citrullina, che deriva dalla deaminazione dell'aminoacido naturale Arginina.

Sebbene si conosca ancora poco circa il ruolo dell'anti-CCP nella patogenesi dell'Artrite Reumatoide, tali anticorpi sono frequentemente dimostrabili nei pazienti con Artrite Reumatoide.

Uno studio, recentemente pubblicato, ha messo a confronto il Fattore Reumatoide e gli anti-Citrullina come marcatori di Artrite Reumatoide, i dati indicano che sebbene la sensibilità sia circa la stessa, intorno al 70%, la specificità degli anti-CCP è significativamente più alta, oltre il 90%. Pertanto gli anti-citrullina sembrano essere un potente mezzo a disposizione del clinico che deve poter discriminare tra un soggetto con Artrite Reumatoide, spesso senza sintomi specifici, e la popolazione normale o altre forme artritiche o altre malattie reumatiche o diverse condizioni infiammatorie.

Dal momento che gli anti-citrullina sembra siano rilevabili molto prima del Fattore Reumatoide, è possibile che si debba perfino riconsiderare le linee guida classificative dell'Artrite Reumatoide (vedi box). Infatti uno dei criteri tradizionali è la presenza nel siero di RF.

Inoltre gli anti-citrullina, si comportano come marcatori precoci di malattia infatti sono dimostrabili in pazienti che lamentano sintomi da pochi mesi.

La medicina di laboratorio mette a disposizione un dosaggio immunoenzimatico delle IgG specifiche per il peptide citrullinato.

I risultati possono essere espressi in modo **QUALITATIVO**

- **Negativo**

- **Dubbio**

- **Positivo**

oppure in maniera **QUANTITATIVA** facendo riferimento ad una curva standard che esprime valori in Unità/ml (U/ml).

E' opportuno ricordare che la misurazione riguarda un'attività anticorpale e non una concentrazione; attività che dipende da diversi fattori, come ad esempio l'avidità degli anticorpi.

I valori di riferimento sono:

< **5 U/ml NEGATIVO**

> **5 U/ml POSITIVO**

### Il Fattore Reumatoide (RF)

Il fattore reumatoide, a buona ragione può essere considerato un autoanticorpo, infatti si tratta di un anticorpo, generalmente IgM (raramente di IgG) che è diretto contro gli antigeni della regione Fc degli anticorpi umani.

Erroneamente la presenza nel siero del Fattore Reumatoide, che è trovato mediamente nel 70% dei soggetti con Artrite Reumatoide, viene considerata indicatrice della malattia.

E' necessario ricordare che il Fattore Reumatoide è un marcatore aspecifico, infatti è frequentemente riscontrabile anche in altre condizioni patologiche: ad esempio nelle infezioni, sia virali che batteriche, oppure in corso di malattie infiammatorie, di malattie autoimmuni sistemiche e a basso titolo anche

nei soggetti normali (soprattutto negli anziani).

La determinazione del Fattore Reumatoide nel monitoraggio della malattia non appare utile.

Il Fattore Reumatoide viene determinato quantitativamente, i valori di riferimento sono:

**Normalità fino a 20 IU/ml**

La **Reazione di Waaler-Rose** è basata sul principio che il Fattore Reumatoide eventualmente presente nel siero è in grado di agglutinare particelle sensibilizzate con immunoglobuline.

La positività viene espressa come l'ultima diluizione in grado di agglutinare le particelle sensibilizzate ed è un indice di presenza di Fattore Reumatoide nel siero.

### **L'anticorpo anti-cheratina (AKA)**

Gli anticorpi anti-Cheratina sono autoanticorpi diretti contro un filamento citocheratinico, rilevabili mediante tecniche di immunofluorescenza. Sono da sempre considerati abbastanza specifici per l'Artrite Reumatoide ma sono riscontrabili in circa il 40% dei pazienti, sia in presenza che in assenza di Fattore Reumatoide.

Inoltre i soggetti AKA positivi presentano spesso alti livelli di Immunocomplessi Circolanti (**CIC**) e sembra che la presenza di anticorpi anti-cheratina sia associata alle forme gravi di Artrite Reumatoide.

Nell'ambito dell'identificazione degli autoanticorpi bisogna menzionare:

- gli anticorpi anti-**RANA** (Rheumatoid Arthritis Nuclear Associated Antigen) che sono presenti in circa il 70-90% dei casi di Artrite Reumatoide e sono rivelabili in circa il 30% dei pazienti con altre patologie artritiche.

- gli anticorpi anti-nucleo (**ANA**) che sono dimostrabili nel siero di circa il 50% dei soggetti con AR.

- gli anticorpi **anti-fattori perinucleari**.

### **Altri test di laboratorio**

Dal momento che l'Artrite Reumatoide presenta una forte componente flogistica, i test biochimici della fase acuta possono essere utilizzati quali marcatori specifici della malattia reumatica.

**Proteina C reattiva, VES, Ipergammaglobulinemia** possono essere utilizzati per verificare lo stato e l'andamento del processo infiammatorio.

Alcune alterazioni ematiche, come lo stato anemico con riduzione della sideremia, aumento della ferritina, neutrofilia e trombocitopenia, pur non essendo specifiche per la malattia artritica possono essere d'aiuto nel completare un quadro fisiopatologico.

## **CENNI DI TERAPIA**

L'approccio alla terapia dell'Ar-

trite Reumatoide è fondamentale basata sull'utilizzo di farmaci analgesici ed antinfiammatori (steroidi e non steroidi) e dei cosiddetti "farmaci di fondo" DMARDs - Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs.

In questa categoria rientrano anche farmaci noti da tempo e nati per curare altri tipi di patologia [come il metotrexate (antitumorale), idrossiclorochina (antimalarico)] che si sono rivelati dei validi anti-reumatici e più di recente l'introduzione di agenti biologici come gli antagonisti del TNF $\alpha$  ha aperto nuove e reali prospettive terapeutiche di una malattia ancora fortemente invalidante.

### **Dr. Luciano D'Angelo**

*Professore a contratto di Reumatologia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi Milano Bicocca  
Responsabile Servizio Reumatologia  
CAM - Centro Analisi Monza*

## **CRITERI DI DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE**

### **American College of Rheumatology 1987**

- *Rigidità mattutina articolare e/o periarticolare che dura almeno 1 ora*
- *Artrite di tre o più sedi articolari*
- *Artrite alle articolazioni delle mani*
- *Simmetria dell'artrite*
- *Noduli reumatoidi o noduli sottocutanei nelle aree periarticolari, juxtarticolari o in superfici sottoposte a pressioni*
- *Innalzati livelli di Fattore Reumatoide nel siero*
- *Alterazioni (erosioni/decalcificazioni) rilevabili radiologicamente all'articolazione della mano o del polso*

La diagnosi di Artrite Reumatoide viene posta quando un paziente presenta almeno quattro dei sette criteri elencati, oppure quando i criteri dall'uno al quattro sono presenti per almeno sei settimane.

## CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP)

Si tratta di una proteina non collagenica presente nella matrice della cartilagine articolare conosciuta anche con il nome di **Trombospondina 5**.

In caso di erosione e di danno articolare le proteine della matrice articolare vengono rilasciate e si possono ritrovare nel siero, costituendo un marcatore che può essere utilizzato per monitorare il processo di deterioramento articolare a causa di malattie articolari come l'artrite reumatoide e le osteoartriti. In alcuni casi per verificare il progredire del danno questo mezzo diagnostico sembra essere meglio del reperto radiologico oltre a costituire un significativo aiuto nel monitorare gli effetti della terapia.

Il Consorzio di **Genetica Molecolare Umana** (Università di Milano Bicocca, Fondazione Tettamanti, CAM Centro Analisi Monza) con **l'Azienda Ospedaliera S. Gerardo** e **l'Università di Milano Bicocca**, organizza il seguente incontro:

### LA GENETICA MOLECOLARE TRA SFIDE ED INTERROGATIVI

*Responsabile Scientifico: Prof. Andrea Biondi*

**Sabato 27 Novembre 2004**

ore 9,30 - 12,30

Aula Magna Università Milano Bicocca, Monza



**Centro Analisi Monza**

#### **MONZA:**

Laboratorio analisi mediche • via Missori, 9 • tel. 039 2397350  
Polidiagnostico • viale Brianza 21, ang. via Bellini • tel. 039 2397.1  
Sezione di ecologia • via Missori, 12 • tel. 039 2397247

#### **altre sedi:**

**BRESSO:** via XXV Aprile, 16 • tel. 02 6104946  
**CARUGATE:** via C. Battisti, 32/a • tel. 02 92157477  
**CERNUSCO SUL NAVIGLIO:** via Verdi, 36 • tel. 02 92113069  
**CESANO MADERNO:** via Como, 4 • tel. 0362 540550  
**DESIO:** via A. Grandi, 8 • tel. 0362 623156  
**MILANO:** via Mecenate, 8 • tel. 02 5061873  
**SEREGNO:** piazza Risorgimento, 21 • tel. 0362 234251  
**VILLASANTA:** piazza Giovanni XXIII, 12 • tel. 039 302366