

OPUSCOLO PER I PAZIENTI

Quando il nostro sistema immunitario impazzisce

Le malattie reumatiche autoimmuni

DR. MED. THOMAS LANGENEGGER

Edizione
2024

Sommario

Impressum

Editore: Rheuma Svizzera
Autore: Dr. med. Thomas Langenegger
Grafica: POMCANYS Marketing AG, www.pomcanys.ch



Rheuma Svizzera
www.rheuma-schweiz.ch

© 2024 Rheuma Svizzera
Version 4.0

4	Introduzione
6	Il sistema immunitario
11	Origine delle malattie autoimmuni
13	Le malattie reumatiche autoimmuni
22	Terapie disponibili per le malattie reumatiche autoimmuni
31	Glossario

Con il sostegno finanziario di Pfizer AG



Schärenmoosstrasse 99
Casella postale
8052 Zurigo

Le informazioni contenute in questo opuscolo forniscono una versione semplificata degli argomenti. Nonostante la cura profusa, non è possibile offrire garanzie o assumersi responsabilità in merito all'attualità, correttezza e completezza delle informazioni pubblicate in questo opuscolo. La riproduzione e la pubblicazione senza autorizzazione, in tutto o in parte, del presente contenuto costituisce reato.

Poiché molti nuovi medicinali sono in fase di sviluppo e otterranno l'omologazione nei prossimi anni, questo opuscolo potrebbe essere incompleto, in quanto illustra la situazione aggiornata al 1° gennaio 2024.

Informazioni aggiornate sono disponibili su:
www.rheuma-schweiz.ch/autoimmun

Introduzione

Reumatismo è un termine collettivo che si riferisce a malattie molto diverse dell'apparato locomotore, cioè dei muscoli, dei tendini, delle articolazioni, delle ossa o del tessuto connettivo. La medicina moderna riconosce oltre 200 malattie reumatiche, di cui più di 100 sono malattie reumatiche infiammatorie.



Dr. med. Thomas Langenegger

Primario della Clinica Medica
di Reumatologia e Osteoporosi
Ospedale Cantonale di Zugo

Le malattie reumatiche infiammatorie hanno una caratteristica in comune: l'infiammazione delle articolazioni (artrite). Se è infiammata solo un'articolazione, si parla di monoartrite; se le articolazioni coinvolte sono da 2 a 5, di oligoartrite; se sono più di 5, di poliartrite. In base alla malattia, possono essere interessati – oltre alle articolazioni e alle strutture dell'apparato locomotore, come tendini, legamenti e borse sierose – anche altri organi ad es. occhi, cuore, polmoni, reni, intestino ecc.).

Vi sono 3 grandi gruppi di malattie reumatiche infiammatorie:

1. le malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e il lupus eritematoso sistemico;
2. le malattie infiammatorie causate da un accumulo di cristalli nelle articolazioni associato a infiammazione, come la gotta e la pseudogotta;
3. le malattie articolari infiammatorie causate da batteri o virus (ad es. batteri della tubercolosi, stafilococchi e borrelia oppure virus come i parvovirus; raramente anche da infezioni fungine), chiamate anche artriti infettive.

In questo opuscolo saranno trattate le malattie reumatiche autoimmuni.

Il sistema immunitario è responsabile della difesa dagli agenti patogeni – come batteri, virus, funghi e parassiti – con i quali il nostro corpo viene a contatto quotidianamente.

Ma il sistema immunitario causa anche le cosiddette malattie autoimmuni. In determinate circostanze, per ragioni non ancora completamente chiarite, il sistema immunitario può attaccare il suo stesso organismo. Si contano oltre 60 malattie autoimmuni: quando colpiscono articolazioni, tendini, ossa, muscoli o il tessuto connettivo, prendono il nome di malattie reumatiche autoimmuni. Le più conosciute sono: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante (o morbo di Bechterew) e lupus eritematoso sistemico.

Questo opuscolo spiega come funziona il sistema immunitario e cosa succede quando all'improvviso il sistema immunitario prende di mira il nostro corpo, provocando una malattia autoimmune.

Inoltre, vengono presentate le più comuni malattie reumatiche infiammatorie di origine autoimmune.

Il sistema immunitario

Figura 1

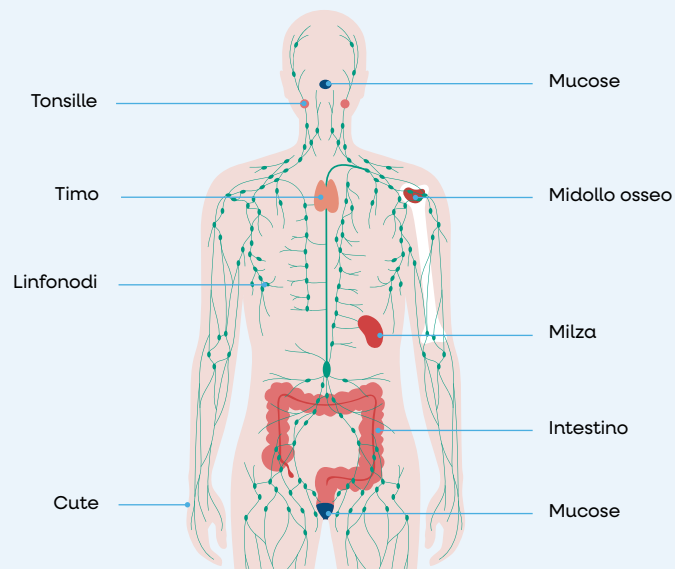


Figura 1 Il sistema immunitario è il sistema di difesa dell'organismo.

È costituito da vari componenti:

- barriere meccaniche (cute e mucose) e fisiologiche; ad es. gli acidi gastrici e il lisozima presente nelle lacrime e nella saliva distruggono i batteri e i virus che penetrano nel corpo;
- organi linfatici (ad es. midollo osseo, milza, timo, linfonodi, tonsille, mucose delle vie respiratorie e dell'apparato digerente);
- cellule specializzate del sangue, i leucociti (ad es. granulociti, macrofagi, linfociti T e B ecc.);
- citochine (ormoni infiammatori che veicolano le comunicazioni tra le cellule del sistema immunitario).

Il compito del sistema immunitario è combattere e distruggere gli agenti patogeni che penetrano nel nostro corpo dall'esterno. Oltre a batteri, virus, funghi e parassiti, il sistema immunitario attacca anche le cellule dell'organismo stesso che hanno un comportamento anomalo (ad es. le cellule tumorali).

La difesa dagli agenti patogeni si articola in varie fasi:

Riconoscere gli elementi estranei

Quando un intruso (chiamato anche antigene) supera le barriere meccaniche del corpo, il sistema immunitario si attiva e si innesca un meccanismo di difesa. Gli antigeni come batteri e virus presentano sulla loro superficie diverse strutture caratteristiche. Queste strutture differiscono da quelle presenti sulla superficie delle nostre cellule. In questo modo, il sistema immunitario può distinguere gli elementi «endogeni» da quelli «estranei». Se un intruso è riconosciuto come estraneo, viene attivato il meccanismo di difesa.

Figura 2 Inizialmente entra in azione la cosiddetta **risposta immunitaria aspecifica**. Questo meccanismo di difesa aspecifico è innato (immunità innata). La difesa aspecifica è formata da globuli bianchi (i fagociti: granulociti e macrofagi) e dal sistema del complemento. Il sistema del complemento genera un complesso sulla superficie degli intrusi e li contrassegna per i fagociti. Successivamente, i granulociti e i macrofagi «mangiano» gli intrusi attraverso un processo chiamato fagocitosi. Questi granulociti e macrofagi vengono prodotti nel midollo osseo e arrivano nel luogo dell'intrusione attraverso il sangue.

Figura 2

	Cellulare	Umorale
Immunità aspecifica (innata)	Fagociti Granulociti Macrofagi Cellule killer	Complemento Citochine (interferoni) Lisozima
Immunità specifica (acquisita)	Linfociti T Cellule T citolitiche e regolatorie	Anticorpi prodotti dalle plasmacellule e dai linfociti B

Figura 3

Primo contatto / processazione dell'antigene

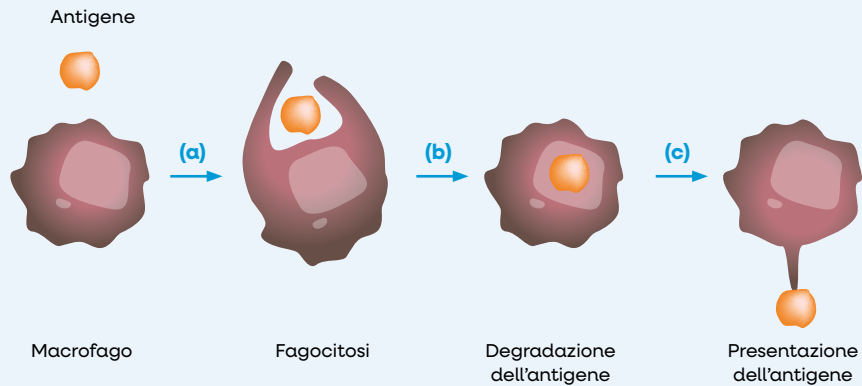


Figura 3 Alcune parti degli intrusi «digeriti» vengono presentate sulla superficie dei fagociti. Questo richiama altre cellule immunitarie, i linfociti T e B, che a loro volta riconoscono come estranee le parti presentate e innescano una difesa specifica, la cosiddetta immunità acquisita (vedere **Figura 2**).

La risposta del sistema immunitario è visibile anche dall'esterno. Il corpo cerca di portare il più rapidamente possibile le cellule immunitarie nel luogo dell'intrusione. Visto che le cellule immunitarie vengono trasportate attraverso il sangue, il luogo dell'intrusione riceve un'irrorazione sanguigna molto maggiore, e diventa quindi caldo e arrossato. Inoltre i vasi sanguigni diventano più permeabili, per permettere alle cellule immunitarie di raggiungere l'intruso attraversando la parete vascolare. Insieme alle cellule immunitarie fuoriescono dal vaso sanguigno anche dei liquidi, che causano il rigonfiamento del tessuto. Il gonfiore causa dolore e tensione. Questo meccanismo di difesa rappresenta una **classica reazione infiammatoria**.

Figura 4

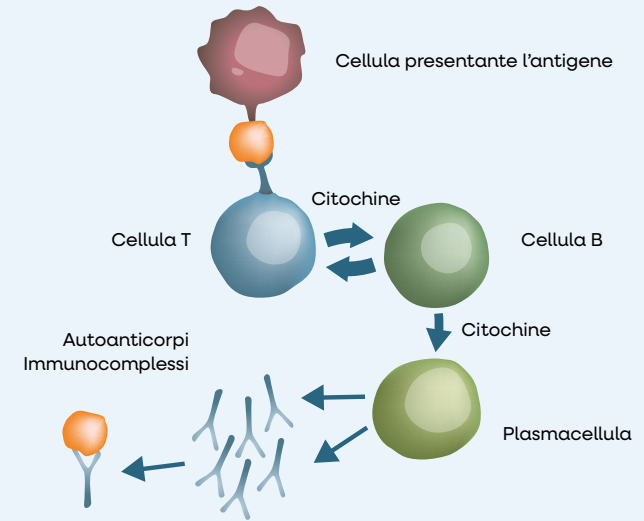


Figura 4 Le cellule T hanno sulla propria superficie delle molecole di riconoscimento specifiche (i cosiddetti recettori), che riconoscono gli intrusi (antigeni) complementari e stabiliscono con questi un legame a livello della superficie: questo porta all'attivazione delle cellule T. Le cellule T attivate rilasciano degli ormoni chiamati citochine. Le citochine attivano altre cellule immunitarie, come le cellule B, e richiamano altri granulociti e macrofagi, per continuare la battaglia contro l'intruso.

I linfociti B così attivati si trasformano in plasmacellule, che iniziano a produrre anticorpi specifici. Gli anticorpi si legano alla superficie dell'intruso (antigene). A ciascun antigene corrisponde solo uno specifico anticorpo, come a ogni serratura una chiave. Si stima che esistano più di un miliardo di anticorpi diversi!

Gli antigeni legati agli anticorpi formano un complesso e vengono quindi neutralizzati. Il complesso antigene-anticorpo può quindi essere distrutto dai fagociti.

Origine delle malattie autoimmuni

Il corpo produce moltissime cellule B dotate di questo specifico anticorpo, in modo che tutti gli intrusi possano essere neutralizzati. Se il meccanismo di difesa ha esito positivo, nel corpo rimangono, dopo l'attenuazione della reazione immunitaria e dell'infiammazione, le cosiddette cellule B memoria.

Queste conservano informazioni sull'intruso (antigene) in modo tale che al successivo contatto la risposta immunitaria possa avvenire in modo più rapido e intenso.

Le cellule T regolatorie aiutano a controllare l'intensità del meccanismo di difesa e a ridurre o fermare la reazione immunitaria non appena l'intruso è stato sconfitto.

Combattere e rimuovere gli antigeni

Per comunicare tra di loro, le cellule immunitarie utilizzano delle sostanze chimiche. Questi ormoni sono chiamati citochine. Le citochine vengono prodotte da diverse cellule del sistema immunitario (ad es. macrofagi, cellule T, cellule B) e rilasciate nei tessuti e nel sangue. Sono state identificate moltissime citochine, che possono essere suddivise nei seguenti gruppi:

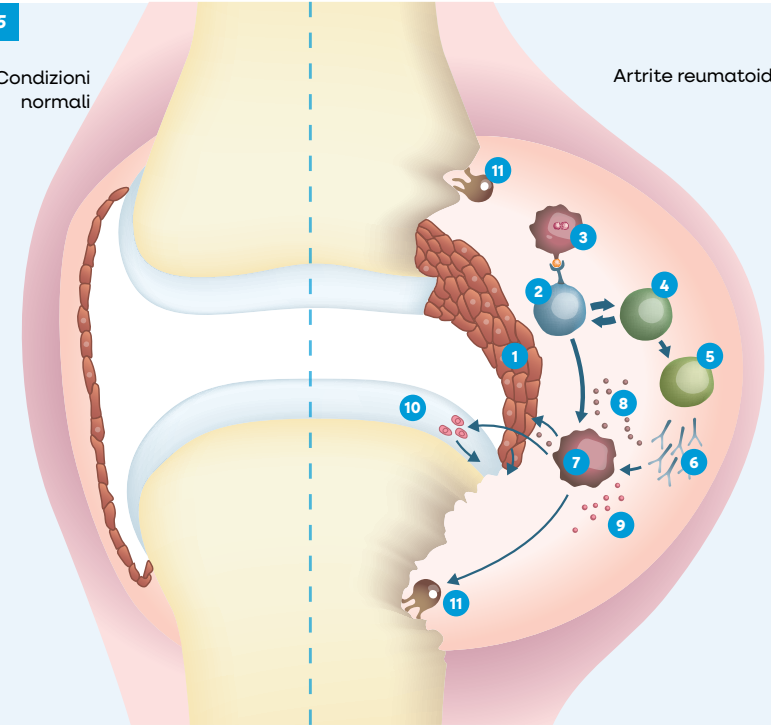
- interleuchine
- interferoni
- fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)
- chemochine
- fattori stimolanti le colonie

Solo l'interazione tra le cellule immunitarie e le citochine permette di riconoscere e combattere efficacemente gli intrusi. Le citochine da un lato richiamano i fagociti (granulociti e macrofagi) nell'area dell'infiammazione, per far sì che distruggano gli intrusi (antigeni) o i complessi antigene-anticorpo, e dall'altro stimolano le cellule B a moltiplicarsi e a produrre anticorpi.

Figura 5

Condizioni normali

Artrite reumatoide



- | | |
|------------------------------------|---|
| 1 Cellule della membrana sinoviale | 7 Macrofago |
| 2 Cellula T | 8 Interleuchina-6 |
| 3 Cellula presentante l'antigene | 9 Fattore di necrosi tumorale |
| 4 Cellula B | 10 Cellule della cartilagine (condrociti) |
| 5 Plasmacellula | 11 Cellula che distrugge l'osso (osteoclasto) |
| 6 Anticorpi | |

Figura 5 Come indica il nome, una malattia autoimmuna (dal greco *auto* = sé stesso) insorge quando il sistema immunitario attacca le cellule del proprio corpo. Il motivo per cui alcune persone sviluppano queste malattie non è ancora chiaro.

Le malattie reumatiche autoimmuni

Una delle possibili spiegazioni è la seguente:

come abbiamo visto, le cellule B e T del sistema immunitario sono coinvolte nel riconoscimento e nella distruzione degli antigeni.

Ma un sistema di difesa così sofisticato ha bisogno anche di sorveglianza. Durante il loro sviluppo, le cellule immunitarie devono imparare a distinguere gli elementi endogeni da quelli estranei. Per questo le cellule B e T vengono sottoposte a una sorta di controllo di qualità: se una cellula dimostra di riconoscere come bersaglio i tessuti endogeni – ad esempio la cartilagine delle articolazioni o la pelle – solitamente viene eliminata.

Durante questi controlli, tuttavia, possono anche verificarsi degli errori: non sempre le cellule che riconoscono come bersaglio il nostro organismo vengono eliminate. Se queste arrivano nel sangue e vengono attivate, si sviluppa una malattia autoimmune. L'intero meccanismo di difesa, che dovrebbe contrastare gli intrusi, si attiva improvvisamente contro le cellule endogene, e può danneggiare l'organismo.

Secondo altre teorie sull'origine delle malattie autoimmuni, in alcuni casi le caratteristiche strutturali degli intrusi sono così simili a quelle delle cellule endogene che il sistema immunitario attacca per errore anche le cellule del nostro corpo.

Questa errata risposta immunitaria può colpire varie strutture, come le articolazioni nell'artrite reumatoide, il sistema nervoso nella sclerosi multipla e la pelle nella psoriasi.

Alcuni fattori genetici (ad es. HLA-B27 nella spondilite anchilosante, vedere sotto) e ambientali (ad es. il fumo di sigaretta) possono favorire l'insorgenza di una malattia autoimmune.

Figura 6 Nella tabella in basso sono elencate le malattie reumatiche autoimmuni più comuni. Queste colpiscono circa il 2–2,5% della popolazione, ossia circa 150 000 persone in Svizzera.

In tutte queste malattie, la caratteristica principale è la presenza di un'inflammatione delle articolazioni (artrite). Nelle spondiloartriti può essere interessata anche la colonna vertebrale e nelle collagenosi, oltre alle articolazioni, anche le strutture connettivali di organi come la pelle, il cuore, i polmoni, i reni, il cervello, i vasi sanguigni ecc. Nei prossimi paragrafi saranno descritte le malattie reumatiche autoimmuni più comuni.

Artrite reumatoide:

- Artrite reumatoide dell'adulto
- Artrite idiopatica giovanile

Spondiloartriti:

- Spondilite anchilosante (morbo di Bechterew)
- Artrite psoriasica
- Artrite reattiva (sindrome di Reiter)
- Spondiloartrite enteropatica (nel morbo di Crohn, nella colite ulcerosa o nella malattia di Whipple)
- Spondiloartrite indifferenziata

Connettiviti/collagenosi:

- Lupus eritematoso sistemico
- Sindrome di Sjögren
- Sclerosi sistemica
- Polimiosite/dermatomiosite
- Connettiviti miste
- Vasculiti

Figura 6

Artrite reumatoide

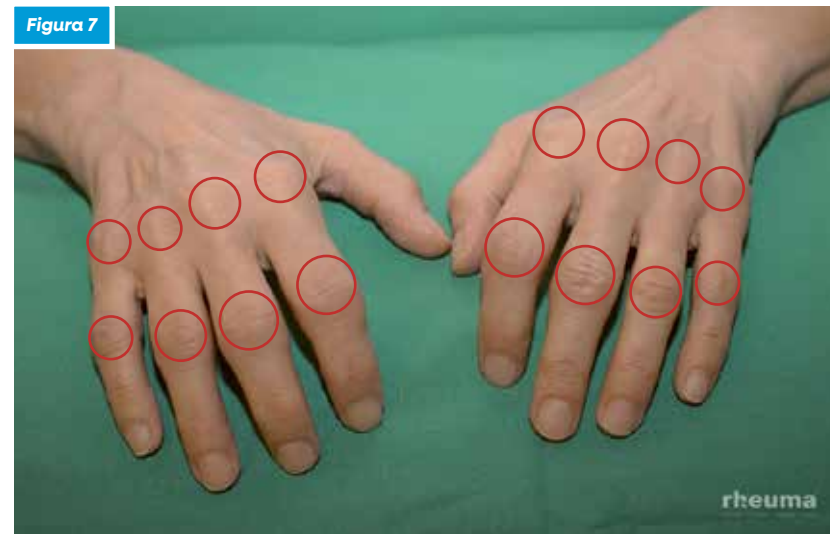
Figure 7 & 8 Nell'artrite reumatoide si ha un'inflammatione a carico delle articolazioni, causata da un errore del sistema immunitario (cellule immunitarie e citochine, come TNF-alfa) che attiva, per mezzo di ormoni, le cellule presenti all'interno dell'articolazione (ad es. nella membrana sinoviale). L'inflammatione cronica e progressiva delle membrane sinoviali si estende anche alle ossa e alle cartilagini circostanti e può portare alla distruzione dell'articolazione. Possono essere coinvolti anche tendini, vasi sanguigni e organi interni. La malattia colpisce spesso diverse articolazioni, contemporaneamente o in momenti diversi.

I sintomi tipici dell'artrite reumatoide sono dolore, rigidità mattutina, gonfiore delle articolazioni, rapido affaticamento, perdita di peso e sensazione generale di malessere. L'artrite reumatoide è la malattia articolare infiammatoria più comune: colpisce approssimativamente l'1% della popolazione, ossia circa 85'000 persone in Svizzera. L'artrite reumatoide può insorgere a qualsiasi età – anche nei bambini – ma si sviluppa soprattutto tra i 35 e i 50 anni. Le donne si ammalano con una frequenza tre volte maggiore rispetto agli uomini. I fattori di rischio per l'artrite reumatoide sono il sesso femminile, un'età avanzata e una predisposizione genetica (HLA-DRB). Inoltre, alcuni fattori ambientali, come il consumo di tabacco, aumentano ulteriormente il rischio di ammalarsi di artrite reumatoide.

Artrite idiopatica giovanile

L'espressione artrite idiopatica giovanile indica un gruppo di malattie infiammatorie articolari dei bambini. Alcuni esempi sono l'artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico (malattia di Still), l'oligoartrite o poliartrite giovanile, l'artrite giovanile associata a entesite, la spondiloartrite giovanile, l'artrite psoriasica giovanile. Raramente, queste forme di artrite colpiscono, oltre alle articolazioni, anche altri organi, come gli occhi, i polmoni, i reni ecc.

Figura 7



Stadio precoce dell'artrite reumatoide con gonfiore delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali.

Figura 8

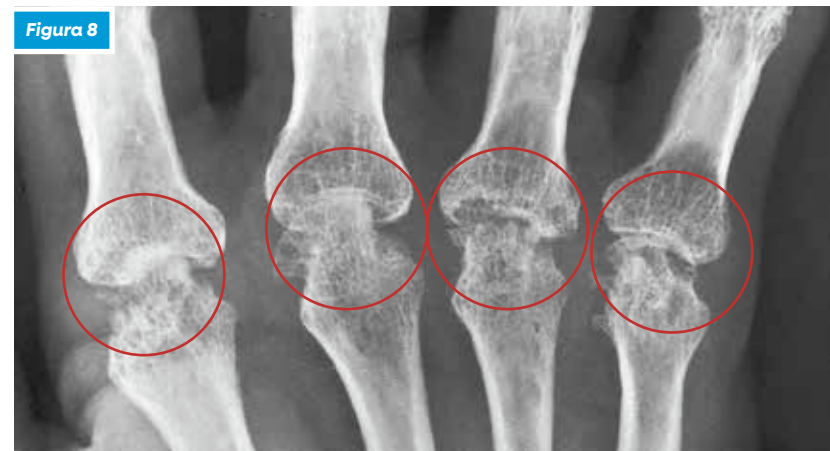


Immagine radiografica della distruzione delle articolazioni della mano e delle dita.

Spondiloartriti

Figura 9 Il termine spondiloartrite indica diverse malattie reumatiche infiammatorie che colpiscono, oltre alle articolazioni (artrite), anche la colonna vertebrale (*spondylos*=colonna). Inoltre, anche i punti di inserzione dei tendini possono essere infiammati (entesite).

Figura 10 Una delle spondiloartriti più note è la **spondilite anchilosante (morbo di Bechterew)** che coinvolge soprattutto la porzione lombare e toracica della colonna vertebrale e la cosiddetta articolazione sacroiliaca. Le articolazioni periferiche possono essere colpite singolarmente o in gruppi. La malattia può anche portare a infiammazione degli occhi o di altri organi (ad es. polmoni, reni).

Figura 11 La seconda malattia molto conosciuta appartenente a questo gruppo è l'**artrite psoriasica**, che va considerata una malattia cronica dell'intero organismo. La psoriasi in sé è una malattia della pelle e delle unghie, ma nel 20–30% dei casi può causare, durante la sua evoluzione, come la spondilite anchilosante, un'infiammazione della colonna vertebrale e/o delle articolazioni.



Figura 9 Infiammazione delle articolazioni sacroiliache (articolazioni tra l'osso sacro e l'osso iliaco) nella spondilite anchilosante (morbo di Bechterew).



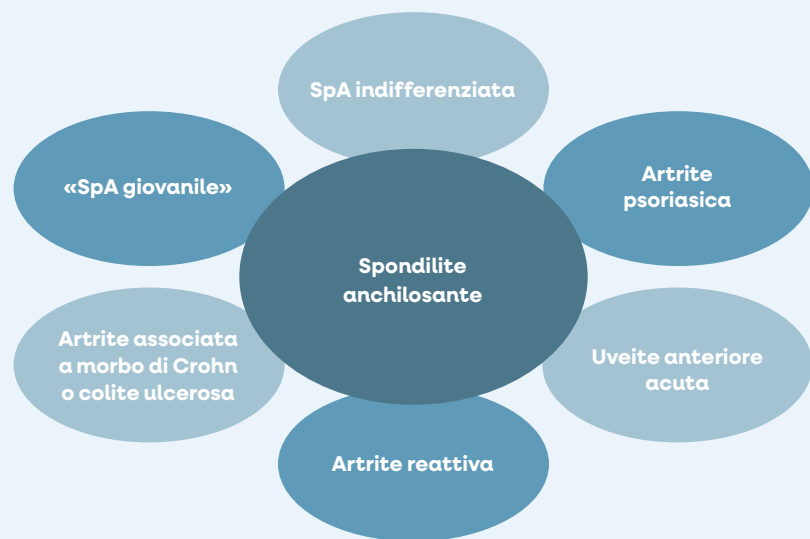
Figura 10 Infiammazione oculare nella spondilite anchilosante (morbo di Bechterew).



Figura 11 Artrite psoriasica con artrite delle articolazioni interfalangee distali e tipiche alterazioni psoriasiche delle unghie.

Figura 9

Spondiloartriti



Oltre che nella psoriasi, un'inflammatione delle articolazioni e/o della colonna vertebrale può svilupparsi anche in alcune malattie infiammatorie autoimmuni dell'intestino, come la colite ulcerosa e il morbo di Crohn.

Complessivamente, circa l'1% della popolazione è colpito da malattie appartenenti al gruppo delle spondiloartriti.

Più della metà delle persone affette da spondiloartriti soffre di dolore cronico nella zona delle articolazioni colpite, inclusa la colonna vertebrale. La malattia può portare, attraverso un irrigidimento delle articolazioni, a una perdita di funzionalità con disabilità.

Collagenosi

Il termine collagenosi è stato coniato per indicare una serie di malattie che si riteneva fossero causate da un'alterazione genetica del tessuto connettivo. Sebbene oggi sia stato dimostrato che il collagene e il tessuto connettivo non sono alterati, il nome è stato mantenuto, e viene utilizzato per indicare le **malattie infiammatorie sistemiche del tessuto connettivo**.

Si tratta di malattie autoimmuni ad andamento cronico che non hanno un'origine chiara. L'elemento comune a tutte queste malattie, oltre all'artrite, è il fatto che il processo infiammatorio può colpire anche la pelle, i muscoli (**miosite**) e organi interni come il fegato, il cuore, i reni, il cervello, i vasi sanguigni (**vasculite**).

Figura 12 Al gruppo delle appartengono malattie come la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica (sclerodermia), la dermatomiosite, la polimiosite e le connettiviti miste. Se l'inflammatione colpisce solo i vasi sanguigni si parla di vasculite. Esistono varie forme di vasculite, come la malattia di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, l'arterite temporale ecc.

Nella **sindrome di Sjögren**, l'inflammatione e il dolore articolare sono associati a secchezza degli occhi e/o della bocca e di altre mucose. L'inflammatione colpisce prevalentemente le ghiandole lacrimali e salivari e può provocare gonfiore (vedere **figura 12**) e portare infine alla distruzione di queste ghiandole. Di conseguenza, la formazione di lacrime e saliva diminuisce e i pazienti colpiti soffrono di secchezza degli occhi e della bocca (la cosiddetta sindrome secca).



Sindrome di Sjögren

Figura 13 Il **lupus eritematoso sistemico** è associato a dolori muscolari e articolari, con un coinvolgimento spesso simmetrico delle piccole articolazioni della mano e delle dita, e delle ginocchia. Di solito però l'infiammazione articolare non porta alla distruzione dell'articolazione, come invece avviene nell'artrite reumatoide. Tuttavia, l'infiammazione può allentare i legamenti, i tendini e il tessuto connettivo nell'area dell'articolazione, determinando una malposizione. Spesso, il lupus eritematoso sistemico colpisce anche la pelle. Molto caratteristico è l'arrossamento «a farfalla» sul volto. Nelle forme più gravi, inoltre, si può avere un interessamento di organi importanti, come i polmoni, il cuore, i reni e anche il cervello.

Figura 14 Le **vasculiti (infiammazioni dei vasi sanguigni)** possono essere associate a una qualsiasi collagenosi o insorgere come malattie indipendenti. Le forme più gravi possono colpire, oltre alla pelle, organi importanti, come i polmoni, il cuore, i reni e anche il cervello.

Figura 15 Nella **sclerosi sistemica** si ha un ispessimento della pelle (sclerodermia) associato al cosiddetto fenomeno di Raynaud, un tipico disturbo della circolazione delle dita dei piedi e delle mani scatenato dal freddo.

Nella **polimiosite e nella dermatomiosite** l'elemento predominante è un'infiammazione dei muscoli con conseguente debolezza muscolare; l'infiammazione può anche estendersi alla pelle.

Nelle forme gravi, come anche nella sclerosi sistemica, possono essere colpiti anche organi importanti, come i polmoni, il cuore e i reni.

Le collagenosi sono rare e colpiscono circa lo 0,3–0,5% della popolazione.



Alterazioni cutanee tipiche del lupus eritematoso sistemico.



Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle (= vasculite).



Alterazioni associate a infiammazione e ispessimento della pelle di tutte le dita e della mano nella sclerosi sistemica (= sclerodermia).

Terapie disponibili per le malattie reumatiche autoimmuni

Il trattamento delle malattie reumatiche autoimmuni ha compiuto negli ultimi 15–20 anni grandi passi avanti. Grazie alla sempre migliore comprensione dell'origine e del decorso di queste malattie, è stato possibile sviluppare medicinali molto specifici in grado di bloccare i singoli meccanismi del processo autoimmune. Con questi medicinali si può, nel caso migliore, bloccare il decorso della malattia; ma non si riesce a ottenere una guarigione che persista dopo l'interruzione della terapia.

Insieme alle misure terapeutiche generali (ad es. alimentazione sana, fisioterapia o ergoterapia e, in caso di bisogno, interventi di chirurgia ortopedica), la terapia farmacologica è oggi uno dei pilastri del trattamento.

Nei prossimi paragrafi saranno elencate e illustrate le varie classi di medicinali utilizzate per il trattamento di queste malattie.

Antidolorifici

Per trattare dolori e infiammazioni vengono impiegati diversi medicinali.

Gli **analgesici** sono efficaci solamente contro il dolore e non influenzano l'infiammazione. Alcuni esempi di analgesici sono i medicinali Dafalgan® e Novalgin®. Per un'azione analgesica più potente si impiegano derivati della morfina come Oxycontin® e Targin® o Tramal®.

Gli **antireumatici** (chiamati anche antireumatici non steroidei o FANS) possiedono, oltre all'effetto antidolorifico, anche un effetto antinfiammatorio. Per questo si preferisce utilizzare questi medicinali nelle malattie reumatiche infiammatorie. Al gruppo dei FANS appartengono Voltaren®, Brufen®, Ponstan®, Xefo® e molti altri medicinali. Gli antireumatici non steroidei tuttavia non influenzano il decorso delle malattie autoimmuni, quindi non possono in alcun modo prevenire i danni agli organi, ad es. la distruzione delle articolazioni.

Preparati cortisonici

Il cortisone è un ormone endogeno essenziale che viene prodotto nei surreni e svolge una serie di importanti funzioni fisiologiche all'interno del corpo. Il cortisone regola ad esempio alcune parti del metabolismo dei grassi, delle proteine e dei minerali, controlla importanti processi del sistema immunitario ed è necessario anche per la protezione dalle sollecitazioni esterne (agenti stressanti). Per questo motivo il cortisone viene anche chiamato «ormone dello stress».

Il cortisone endogeno e i medicinali cortisonici sintetici come prednisone sono gli antinfiammatori più efficaci e ad azione più rapida. Vengono utilizzati per il trattamento a breve termine dei disturbi infiammatori che possono insorgere in tutte le malattie reumatiche autoimmuni. Soprattutto nelle forme più pericolose di queste malattie (coinvolgimento di organi come reni, cuore, polmoni, cervello, occhi ecc.) la rapidità d'azione di questi medicinali può salvare la vita dei pazienti.

A causa dei loro potenziali effetti collaterali, i medicinali cortisonici sono associati a numerosi pregiudizi, nati nel periodo in cui questi medicinali venivano utilizzati in modo indiscriminato, ad alte dosi e per periodi prolungati. Con un impiego razionale, al più basso dosaggio possibile e solo per brevi periodi, costituiscono una parte importante della terapia di molte malattie reumatiche.

I medicinali cortisonici vengono utilizzati nelle malattie reumatiche infiammatorie a integrazione degli antireumatici non steroidei (vedere sopra). Si usano soprattutto come trattamento transitorio nell'attesa che i cosiddetti medicinali di base (vedere sotto), più adatti al trattamento a lungo termine, raggiungano la piena efficacia o come trattamento supplementare nelle riacutizzazioni gravi di queste malattie.

Come regola generale, gli effetti collaterali sottoelencati compaiono soprattutto quando i medicinali cortisonici vengono somministrati per periodi prolungati (più di tre mesi) e a un dosaggio superiore a 7,5 mg di prednisone al giorno.

Possibili effetti collaterali a lungo termine:

- aumento dell'appetito e aumento di peso, soprattutto nel viso e nel tronco
- accumulo di acqua nei tessuti, soprattutto nelle gambe
- maggiore suscettibilità alle infezioni
- acne
- aumento della glicemia
- aumento della pressione sanguigna
- aumento della pressione oculare
- opacizzazione del cristallino (cataratta)
- assottigliamento della pelle (fotosensibilità)
- osteoporosi
- rottura di tendini e legamenti

Attenzione:

I medicinali cortisonici, se assunti per diverse settimane, non possono essere sospesi da un giorno all'altro. La riduzione della dose o l'interruzione di questi medicinali è possibile solo dopo un consulto con il medico curante.

Medicamenti di base

I medicinali di base sono medicinali antinfiammatori utilizzati per il trattamento delle malattie reumatiche autoimmuni.

Vengono chiamati anche DMARD (dall'inglese **D**isease-**M**odifying **A**nti-**r**heumatic **D**rugs, medicinali antireumatici modificanti la malattia).

Sono in grado di inibire il sistema immunitario e di influenzare il decorso della malattia.

Con i medicinali di base si riesce spesso a bloccare completamente il processo patologico. Nell'artrite reumatoide, ad esempio, grazie all'inibizione dell'infiammazione delle articolazioni, i medicinali di base permettono di ridurre il dolore articolare e di rallentare o anche evitare il deterioramento delle articolazioni dovuto all'infiammazione.

L'effetto antinfiammatorio è simile a quello dei cortisonici, ma la tollerabilità a lungo termine è migliore.

La maggior parte dei medicinali di base non agisce immediatamente, ma richiede alcune settimane (fino a 3 mesi) per raggiungere la piena attività. Nel periodo di transizione si possono somministrare antireumatici non steroidei e/o preparati cortisonici.

I medicinali di base vengono impiegati generalmente quando l'attività infiammatoria della malattia da trattare è così intensa che può causare danni alle articolazioni o agli organi, e si deve prendere in considerazione un trattamento cortisonico a lungo termine che potrebbe essere associato a effetti collaterali. Questi medicinali dovrebbero essere utilizzati il prima possibile una volta stabilita la diagnosi, per evitare danni alle articolazioni o ad altri organi.

Esistono tre diversi gruppi di medicinali di base (DMARD):

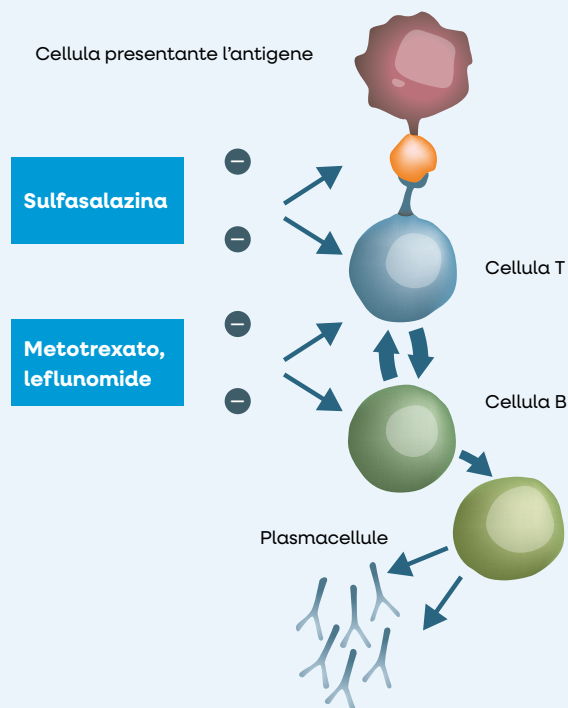
- **medicinali di base sintetici tradizionali;**
- **biologici;**
- **DMARD sintetici ad azione mirata, noti anche come molecole di piccole dimensioni**

Medicinali di base sintetici tradizionali (conventional synthetic DMARD) *Figura 16*

Metotrexato (Nordimet®), leflunomide (Arava®), sulfasalazina (Salazopyrin®), idrossiclorichina (Plaquenil®), azatioprina (Imurek®), ciclofosfamide (Endoxan®).

Questi medicinali agiscono interferendo in maniera relativamente non selettiva sul metabolismo delle cellule del sistema immunitario (ad es. macrofagi, linfociti T e B, vedere sopra) e inibendo la loro attività.

Figura 16



Biologici (= biologic DMARD) *Figura 17*

• Inibitori del TNF-alfa:

etanercept (● Enbrel®, ● Erelzi®, ● Benepali®), adalimumab (● Humira®, ● Abrilada®, ● Hyrimoz®, ● Amgevita®, ● Hulio®, ● Imraldi®, ● Idacio®, ● Yuflyma®), infliximab (● Remicade®, ● Inflectra®, ● Remsima®, ● Veblocema®), certolizumab (● Cimzia®), golimumab (● Simponi®)

• Anticorpi contro l'interleuchina-1:

canakinumab (● Ilaris®) (IL-1B),

• Anticorpi contro l'interleuchina-6:

tocilizumab (● Actemra®), sarilumab (● Kevzara®)

• Anticorpi contro l'interleuchina-17:

secukinumab (● Cosentyx®) (IL-17A), ixekizumab (● Taltz®) (IL-17A), bimekizumab (● Bimzelx®)

• Anticorpi contro le interleuchine 23:

guselkumab (● Tremfya®), tildrakizumab (● Ilumetri®), risankizumab (● Skyrizi®) (IL-17 A e F)

• Anticorpi contro le interleuchine 12/23:

ustekinumab (● Stelara®)

• Anticorpi contro le cellule B:

rituximab (● Mabthera®, ● Truxima®, ● Rixathon®), belimumab (● Benlysta®), ocrelizumab (● Ocrevus®), obinutuzumab (● Gazyvaro®)

• Anticorpi contro IFN-alfa:

anifrolumab (● Saphnelo®)

• Anticorpi contro l'interleuchina-5:

mepolizumab (● Nucala®), benralizumab (● Fasenra®)

• Inibitori dell'attivazione delle cellule T:

abatacept (● Orencia®)

● Medicinali originali ● Biosimilari

Figura 17 Esistono anche medicinali di base «biologici» (= **biologic DMARD**), che vengono prodotti con metodi biotecnologici (vedere la tabella dei medicinali di base a pagina 27).

I cosiddetti medicinali biologici sono sostanze proteiche sintetiche che agiscono interferendo in maniera mirata con il processo autoimmune. I biologici di solito inibiscono ormoni proteici (citochine **Figura 9**), che svolgono un ruolo importante nel processo infiammatorio delle malattie autoimmuni. La maggior parte dei biologici sono anticorpi che si legano a queste citochine (ad es. TNF-alfa, interleuchine 6, 17, 12, 23 **Figura 8**) e le inibiscono. Ci sono anche biologici che inibiscono i processi infiammatori agendo su determinate cellule del sangue (cellule B e T **Figura 4 & 2**).

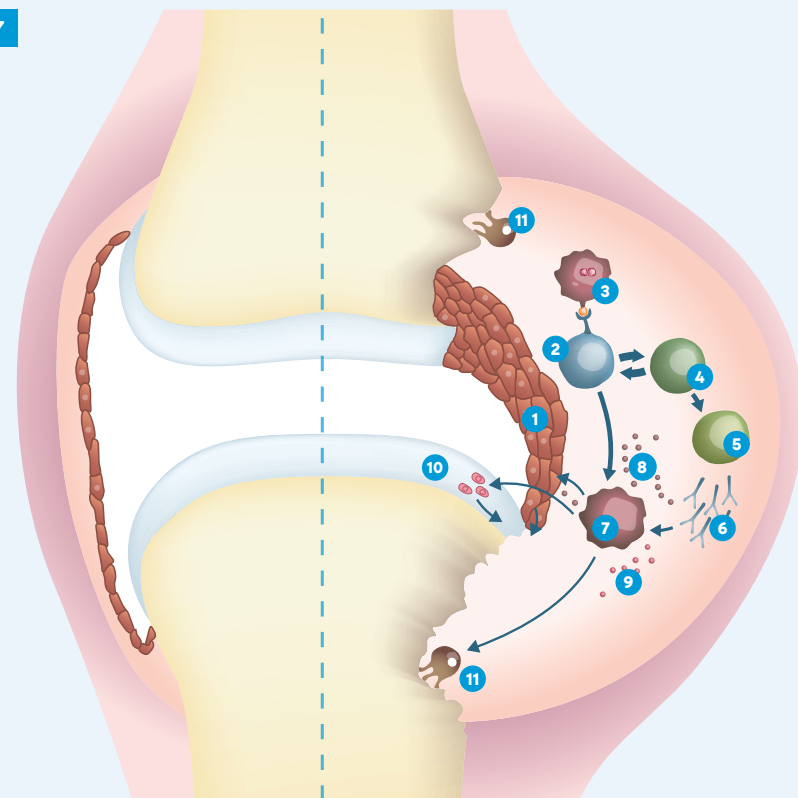
Poiché il costo dei biologici è relativamente elevato, di solito questi vengono utilizzati solo quando i medicinali di base tradizionali si sono dimostrati poco efficaci. Prima dell'uso occorre ottenere una garanzia di assunzione dei costi da parte della cassa malati. Questi medicinali vengono somministrati sotto forma di iniezione sotto la pelle (sottocutanea) a intervalli specifici (ogni 1-12 settimane) o come infusione (con una frequenza che va da una volta al mese a una volta all'anno).

Da 2 anni esistono per alcuni biologici anche delle «riproduzioni», i cosiddetti biosimilari. Questi medicinali sono molto simili, ma non identici, ai preparati originali. I biosimilari hanno efficacia ed effetti collaterali paragonabili a quelli dei rispettivi preparati originali. Il prezzo invece differisce notevolmente.

Purtroppo anche i biologici e i biosimilari sono associati ad alcuni rischi. A causa dell'inibizione mirata del sistema immunitario, le persone trattate sono più suscettibili alle infezioni. In circa un terzo dei pazienti compaiono reazioni cutanee nell'area dell'iniezione.

Grazie ai biologici sono disponibili ulteriori opzioni terapeutiche per trattare le malattie reumatiche infiammatorie. Ciò consente di adattare la terapia alle esigenze dei singoli pazienti.

Figura 17



- | | |
|------------------------------------|---|
| 1 Cellule della membrana sinoviale | 7 Macrofago |
| 2 Cellula T | 8 Interleuchina-6 |
| 3 Cellula presentante l'antigene | 9 Fattore di necrosi tumorale |
| 4 Cellula B | 10 Cellule della cartilagine (condrociti) |
| 5 Plasmacellula | 11 Cellula che distrugge l'osso (osteoclasto) |
| 6 Anticorpi | |

Un nuovo gruppo di medicinali di base è quello dei «**targeted synthetic DMARD**», ossia medicinali sintetici che interferiscono con il metabolismo cellulare in maniera più mirata rispetto ai medicinali di base tradizionali.

Questi medicinali sono **molecole** (composti chimici) **di piccole dimensioni**, che inibiscono la formazione di diversi ormoni proteici (citochine) nei globuli bianchi del sangue.

Molecole di piccole dimensioni (= *targeted synthetic DMARD*)

- **Inibitori delle Janus chinasi:**

tofacitinib (● Xeljanz®) (JAK 1, 2 e 3), baricitinib (● Olumiant®) (JAK 1 e 2), upadacitinib (● Rinvoq®) (JAK 1)

- **Inibitori della fosfodiesterasi 4:**

apremilast (● Otezla®)

● Medicinali originali

Glossario

Analgesici

Antidolorifici puri, non influenzano l'infiammazione

Anticorpo

Antigene e anticorpo sono complementari come una chiave e una serratura. Ogni anticorpo riconosce specificamente una determinata sostanza.

Antigene

Elemento estraneo, sostanza che scatena una risposta immunitaria

Antireumatici non steroidei

Antidolorifici che possiedono anche un effetto antinfiammatorio

Artrite psoriasica

La psoriasi è una malattia della pelle e delle unghie e può anche causare un'infiammazione della colonna vertebrale e/o delle articolazioni

Biosimilari

Riproduzioni di biologici: sono molto simili, ma non identici, ai preparati originali

Colite ulcerosa

Malattia infiammatoria cronica del colon

Condrociti

Cellule della cartilagine

Cellule B

Linfociti B: sono le «fabbriche» degli anticorpi

Cellule immunitarie

Hanno origine nel midollo osseo: granulociti neutrofili, macrofagi, cellule B, cellule T

Citochine

Ormoni che veicolano i segnali tra le cellule del sistema immunitario.

Ecco alcuni esempi di citochine e delle funzioni che svolgono:

Fattore di necrosi tumorale alfa: produzione di altre citochine (ad es. interleuchina-1 e interleuchina-6), moltiplicazione cellulare, aumento dei siti di legame di TNF-alfa sulle cellule (con conseguente modulazione degli effetti di TNF-alfa)

Interleuchina-1: stimolazione della crescita cellulare, produzione di altre citochine (ad es. TNF-alfa), aumento del riassorbimento osseo, induce febbre

Interleuchina-6: produzione di anticorpi nelle cellule B, induce febbre

Collagenosi

Malattie infiammatorie sistemiche del tessuto connettivo

Colon

Intestino crasso

Connettiviti miste

Malattie autoimmuni di lieve entità. I sintomi sono una combinazione di quelli del lupus eritematoso, della sclerodermia, della polimiosite e dell'artrite reumatoide

DMARD biologici

(*Biologic DMARD*). Medicamenti di base «biologici», cioè prodotti con metodi biotecnologici. Interferiscono in maniera mirata con il processo autoimmune e inibiscono le cellule immunitarie (linfociti B o T) o le citochine (ad es. TNF-alfa o interleuchina-6)

Dermatomiosite

Miopatia (malattia dei muscoli) autoimmune o miosite (infiammazione dei muscoli) con coinvolgimento cutaneo

DMARD

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. Questi medicamenti possono inibire il sistema immunitario e influenzare il decorso della malattia

Fagociti

Cellule fagocitarie: sono le «truppe d'assalto» del sistema immunitario

Granulociti

Cellule fagocitarie: sono le «truppe d'assalto» del sistema immunitario

Immunità cellulare

Parte del nostro sistema immunitario (cellule immunitarie) che si occupa delle cellule già infettate

Immunità umorale

Dal latino [*h*]umor = umidità; anche linfa, fluido. La parte del nostro sistema immunitario mediata da componenti non cellulari dei fluidi corporei

Lupus eritematoso

Rara malattia autoimmune nella quale vengono danneggiati organi e sistemi (ad es. la pelle: eritema «a farfalla»)

Lupus eritematoso sistemico

Rara malattia cronica infiammatoria del tessuto connettivo che può interessare l'intero organismo

Macrofagi

Cellule fagocitarie: sono le «truppe d'assalto» del sistema immunitario

Malattia autoimmune

Dal greco *auto* = sé stesso, volontariamente, da solo. Disturbo del sistema immunitario nel quale l'organismo attacca sé stesso

Medicamenti sintetici ad azione mirata DMARD

(*Targeted synthetic DMARD* = molecole di piccole dimensioni). Interferiscono con il metabolismo in maniera più mirata rispetto ai medicamenti di base tradizionali

Medicamenti di base sintetici tradizionali DMARD

(*Conventional synthetic DMARD*). Agiscono in maniera non selettiva sul metabolismo delle cellule del sistema immunitario e ne inibiscono l'attività

Molecole di piccole dimensioni (*Targeted synthetic DMARD*)

Medicamenti di base (composti chimici) che inibiscono la formazione di diversi ormoni proteici (citochine) nei globuli bianchi del sangue

Monoartrite

Infiammazione di una sola articolazione

Morbo di Bechterew

Malattia reumatica cronica che colpisce prevalentemente l'articolazione sacroiliaca e la colonna vertebrale. Vedere anche «spondilite anchilosante»

Morbo di Crohn

Malattia infiammatoria cronica intestinale

Oligoartrite

Infiammazione di un massimo di 5 articolazioni

Osteoclasto

Cellula che distrugge l'osso

Poliartrite

Infiammazione di 5 o più articolazioni

Polimiosite

Malattia infiammatoria sistemica del muscolo scheletrico

Preparati cortisonici

Il cortisone regola alcune parti del metabolismo dei grassi, delle proteine e dei minerali. Inibisce in maniera rapida ed efficace l'infiammazione

Reumatismo

Reumatismo è un termine collettivo che si riferisce a diverse malattie dell'apparato locomotore (muscoli, tendini, articolazioni, ossa e tessuto connettivo). In base alla malattia, possono essere interessati anche altri organi (occhi, cuore, polmoni, reni, intestino ecc.)

Sclerodermia

Gruppo di malattie rare caratterizzate da un indurimento del tessuto connettivo. La sclerodermia può colpire solo la pelle o anche gli organi interni

Sclerosi sistemica

Rara malattia autoimmune sistemica caratterizzata da un progressivo ispessimento del tessuto connettivo e da alterazioni dei vasi sanguigni con disturbi della circolazione

Sindrome di Reiter

Malattia infiammatoria articolare attivata da un'infezione batterica, soprattutto dell'intestino o delle vie urinarie

Sindrome di Sjögren

Malattia autoimmune cronica del tessuto connettivo associata a secchezza degli occhi e/o della bocca e delle mucose

Sistema immunitario

Dal latino *immunis* = intatto, libero, puro. Sistema di difesa dell'organismo dagli elementi estranei, come batteri, virus, funghi e parassiti, costituito dall'immunità cellulare e dall'immunità umorale

Spondilite anchilosante

Malattia reumatica cronica che colpisce prevalentemente l'articolazione sacroiliaca e la colonna vertebrale. Vedere anche morbo di Bechterew

Spondiloartriti

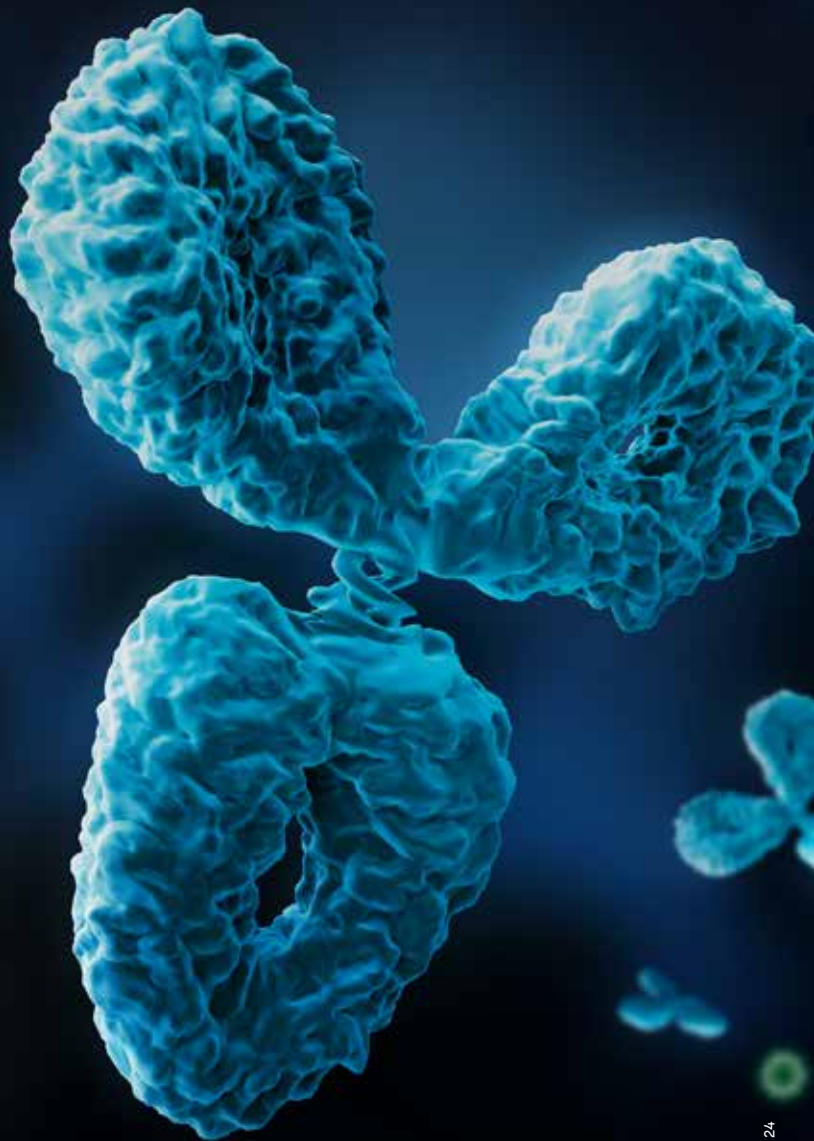
Malattie reumatiche infiammatorie che colpiscono specialmente la colonna vertebrale

TNF-alpha

Fattore di necrosi tumorale alfa. Un ormone del sistema immunitario che svolge un ruolo importante nelle malattie reumatiche infiammatorie

Vasculiti

Malattie infiammatorie dei vasi sanguigni



La versione digitale di questo opuscolo, con video del Dr. med. Thomas Langenegger, è disponibile su:

www.rheuma-schweiz.ch/autoimmun