

## Prevenzione e terapia dell'interessamento scheletrico nell'artrite reumatoide



**Nazzarena Malavolta**  
 Servizio di Reumatologia  
 Aosp Sant'Orsola  
 Malpighi di Bologna  
 nazzarena.malavolta@aosp.bo.it



**Elisa Rossi**  
 Servizio di Reumatologia  
 Aosp Sant'Orsola  
 Malpighi di Bologna  
 elisa.rossi@aosp.bo.it

L'artrite reumatoide (AR), la più comune fra le artriti croniche a carattere infiammatorio, è caratterizzata oltre che dall'impegno articolare, da manifestazioni sistemiche extra-articolari a carico dei principali organi e apparati.

Le manifestazioni a carico dell'osso sono le principali complicazioni extra-articolari della malattia e possono essere descritte in tre forme differenti: 1) perdita di osso periarticolare (osteoporosi iuxtaarticolare), adiacente all'articolazione gonfia e infiammata; 2) erosioni ossee; 3) osteoporosi sistemica.

La frequenza di osteoporosi nelle donne con AR va dal 30 al 50%, a seconda delle sedi valutate mediante la densitometria, e questo dato è confermato anche nel maschio. Se consideriamo le forme

meno gravi, come l'osteopenia, la prevalenza sale sfiora l'80%. Si tratta quindi di un problema reale e non dipende solo dall'uso di steroidi. Per quanto riguarda la prevalenza di fratture esistono studi che dimostrano come nell'AR il rischio di frattura femorale raddoppi e quello di frattura vertebrale salga di 6 volte. I determinanti del rischio di frattura nel soggetto con AR (Figura 1) sono l'età, la durata e l'attività di malattia, l'estensione della malattia, la ridotta attività fisica, la presenza di bassi livelli di vitamina D conseguenti ad una limitata esposizione al sole, la presenza di una frattura e ovviamente l'uso di cortisonici. La velocità della perdita di massa ossea è più alta nei primi 12 mesi dell'artrite ed è maggiore se l'attività di malattia è elevata (presenza di alti valori



di VES e PCR). L'attività di malattia pone in primo piano il ruolo osteopenizzante di numerosi mediatori dell'infiammazione e di citochine (in particolare IL-1, IL-2, IL-6,

### FATTORI DI RISCHIO PER OSTEOPOROSI

#### ARTRITE REUMATOIDE

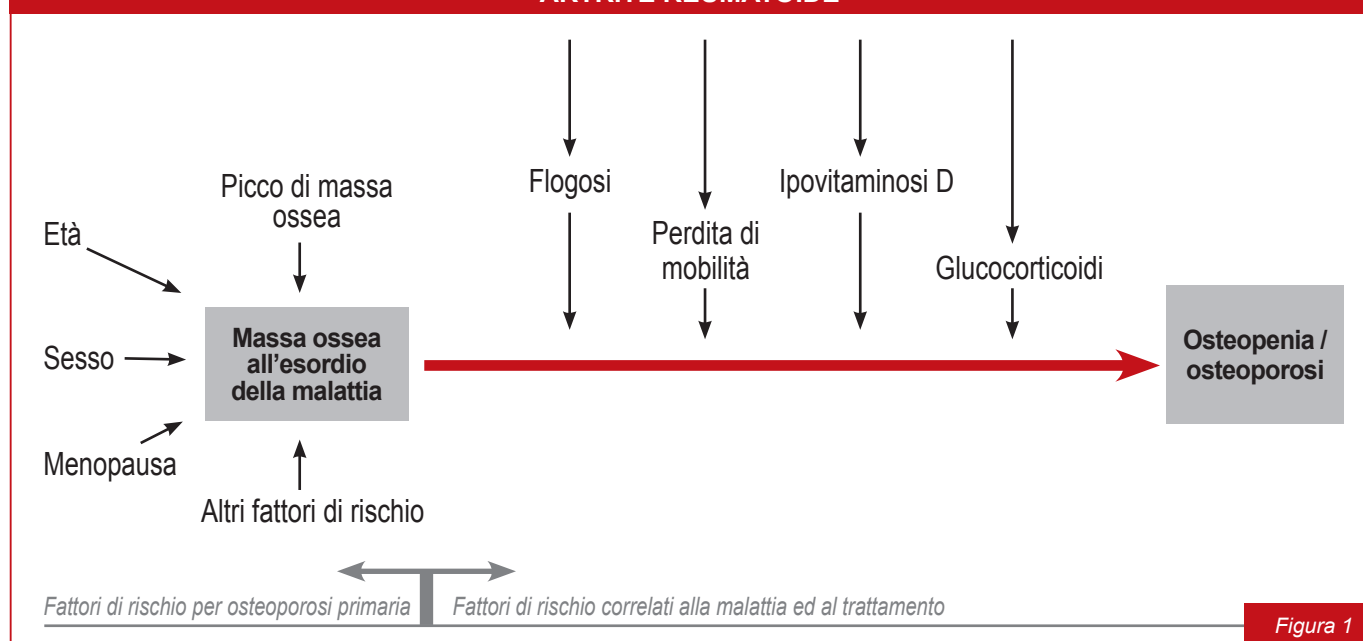


Figura 1

IL-17, TNF- $\alpha$ , RANKL), liberati localmente dal panno sinoviale, ma che entrano in gioco anche a livello sistemico attraverso complesse interazioni. Inoltre i pazienti con AR che assumono cortisone hanno una perdita di massa ossea superiore a quelli non sottoposti a questo trattamento: gli studi dimostrano che anche piccole dosi (5 mg di prednisone) determinano una perdita significativa di massa ossea e portano ad un aumento del rischio di frattura. Altri fattori di rischio per osteoporosi nell'AR, non specificamente legati alla malattia, si identificano nella maggiore frequenza dell'artrite nel sesso femminile, nell'età medio-avanzata e nel raggiungimento di un picco non ottimale di massa ossea per l'influenza negativa di stile di vita, abitudini alimentari e voluttuarie non corretti.

In considerazione dell'elevato e rapido

**“Intervenire rapidamente con adeguate misure di prevenzione e di trattamento quando si iniziano terapie steroidee”**

impatto negativo che i cortisonici hanno sulla massa ossea e sul rischio di fratture, si rende necessario, soprattutto in una malattia di per sé osteopenizzante come l'AR, intervenire rapidamente con adeguate misure di prevenzione e di trattamento quando si iniziano terapie steroidee.

Tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche raccomandano misure generali di prevenzione (la supplementazione con calcio e vitamina D rappresenta fra queste una misura di fondamentale importanza) e, quando necessario, un trattamento precoce con farmaci anti-risassorbitivi. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) possono essere consigliati a tutti (Figura 2). Una dieta adeguata con giusto apporto di vitamina D, ma anche equilibrata come contenuto di proteine, carboidrati e lipidi possono essere utili per ottimizzare il picco di massa ossea anche in età giovanile. Sono raccomandati apporti giornalieri di almeno 1000 mg di calcio, di 800 UI di

vitamina D e di 1 g di proteine per kg di peso. Nei pazienti con AR risulta di fondamentale importanza l'attività fisica costante e moderata per ridurre il rischio di frattura: è noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono particolarmente deleteri per la massa ossea ed è quindi importante mantenere un minimo grado di attività fisica.

L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato, come ad esempio in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica cronica. I farmaci bisfosfonati (in particolare alendronato e risedronato) sono considerati i farmaci di prima scelta con sicura documentazione di efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (femore, polso, ecc). Farmaci che promuovono la neoformazione ossea, come il teriparatide (frammento dell'ormone paratiroideo umano), agendo sugli osteoblasti (le cellule responsabili della formazione dell'osso) aumentano la densità minerale ossea e riducono il rischio di fratture vertebrali e femorali, il loro uso è approvato, oggi, in corso di trattamento con costisonici. Il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (incluso il femore in donne ad alto rischio) con evidenze di efficacia dimostrata in studi randomizzati e controllati di durata fino a 5 anni. Questi farmaci hanno un ruolo importante anche nella prevenzione delle erosioni nei pazienti con AR. I farmaci biologici sono importanti antiartrici che probabilmente hanno la capacità di bloccare, più che riparare, le erosioni: studi dimostrano che il riassorbimento osseo e la formazione degli osteoclasti (le cellule che degradano l'osso) possono essere inibite da

**PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI**

Figura 2

**Perdita di massa ossea nell'artrite reumatoide**

**Inflammatione dell' articolazione**  
Effetti locali e sistemici dello scheletro

- Erosione focale
- Osteoporosi periarticolare
- Osteoporosi generalizzata nello scheletro

Massa ossea e artrite reumatoide

## ARTRITE REUMATOIDE ED OSTEOPOROSI

### Patogenesi

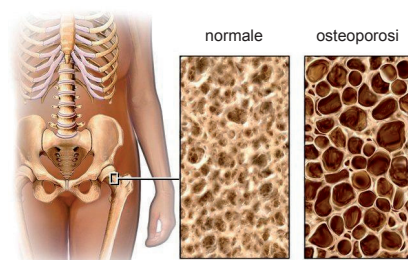
- Effetto sistemico di citochine e PG
- Attività fisica e capacità funzionale ridotte
- Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Impiego di farmaci osteopenizzanti

**I pazienti con AR presentano un aumento del rischio di frattura vertebrale e femorale**

**L'entità della perdita di massa ossea è correlata con gli indici funzionali e di attività di malattia**

**I CG, anche se a bassedosi, sembrano in grado di influenzare negativamente la massa ossea nell'AR specie dopo la menopausa**

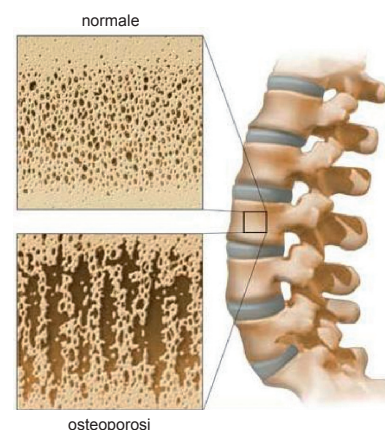
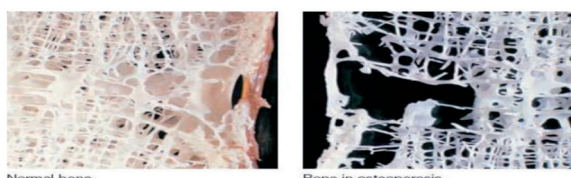
anti-IL6, anti-TNF- $\alpha$  e anti-RANKL. Anche i DMARDs, farmaci di fondo per l'artrite reumatoide, possono aumentare i livelli plasmatici di osteoprotegerina con riduzione dei livelli di RANKL a livello dei tessuti sinoviali e riduzione delle erosioni ossee. La remissione clinica è oggi un target realistico delle terapie per l'AR, con completa assenza di sinovite. Le terapie biologiche sono in grado di prevenire il danno strutturale e di avere effetti benefici sull'osso. La completa soppressione dell'infiammazione rappresenta, inoltre, l'obiettivo per la prevenzione ottimale dell'osteoporosi. ■



## OSTEOPOROSI

Malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura e proprietà materiali) del tessuto osseo con conseguente incremento della fragilità ossea e del rischio di frattura.

Sono considerate "primitive" le forme post-menopausali e senili, "secondarie" quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.



## OSTEOPOROSI: FATTORI DI RISCHIO

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale.

Secondo i criteri diagnostici del 1994 del WHO, rivisti nel 2008 da Kanis, l'osteoporosi è descritta come un valore densitometrico di BMD al collo femorale inferiore o uguale a -2.5 ds

Oltre alla riduzione della massa ossea contribuiscono alla fragilità ossea numerosi fattori clinici, tra cui:

- Età\*
- Sesso femminile
- Precedente frattura da fragilità\*
- Menopausa prematura
- Fumo di sigaretta\*
- Amenorrea primaria o secondaria
- Abuso di alcool\*
- Ipogonadismo maschile
- Storia familiare di frattura del femore\*
- Etnia europea o asiatica
- Artrite reumatoide\*
- Basso peso corporeo (<19 Kg/mq)\*
- Farmaci (glucocorticoidi)\*
- Scarsa acuità visiva\*
- Elevato turnover osseo\*
- Immobilizzazione protratta
- Ridotto apporto di calcio e vit D

\* Questi fattori aumentano il rischio di frattura indipendentemente da BMD



*Nell'immagine sopra alcuni modelli di ciò che avviene all'osso colpito da osteoporosi in tre fasi. Sopra è normale, nel secondo si sta mostrando la perdita di densità ossea, in basso è una grave perdita di densità ossea.*