

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA – UDINE

CLINICA REUMATOLOGICA – DIRETTORE PROF. SALVATORE DE VITA

P.LE S. MARIA DELLA MISERICORDIA 1
33100 UDINE

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E NUOVE TERAPIE NEL MORBO DI STILL DELL'ADULTO

Il morbo di Still dell'adulto (**Adult Onset Still's disease**, AOSD) è una rara malattia infiammatoria sistemica. Deve il suo nome al pediatra George Still che, a partire del 1897, individuò in 22 bambini segni e sintomi di un comune disturbo (febbre, dolore articolare ed eruzione cutanea evanescente) che in seguito fu più correttamente definito come *artrite idiopatica sistemica ad esordio giovanile*. Nel 1971 il medico Eric Bywaters riscontrò le stesse manifestazioni cliniche in 14 giovani uomini, identificando la forma adulta della malattia. Entrambi i quadri rientrano tra le **varianti sistemiche dell'artrite reumatoide**.

La diagnosi di AOSD è clinica e di esclusione e si basa sul riconoscimento precoce di **sintomi e segni tipici costituzionali** (quali febbre, eritema cutaneo evanescente in occasione delle puntate febbrili, esteso al torace ed agli arti inferiori, faringodinia e linfadenomegalia reattiva diffusa) ed **artromuscolari** (evidenza di quadri di franca artrite o di artromialgie secondari all'iperpiressia); nei casi più articolati ed a sviluppo sistemico può emergere un impegno d'organo esteso coinvolgente l'**apparato cardiovascolare** (miocardite acuta, pericardite, versamento pericardico complicato da tamponamento cardiaco), **polmonare** (interstiziopatia polmonare severa, ARDS, pleurite con associato versamento pleurico), **gastroenterico** (epatomegalia, epatopatia necro-tossica ad impronta infiammatoria) ed **ematopoietico** (sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata (CID), sindrome uremico-emolitica e porpora trombotica trombocitopenica (HUS/TTP), aplasia pura della linea rossa, emofagocitosi e splenomegalia).

A supporto dell'ipotesi diagnostica iniziale, l'indagine sierologica permette di individuare nella totalità dei pazienti la presenza di **leucocitosi neutrofila** (solitamente superiore a 10-15.000 cellule/mmc) con associata **piastrinosi reattiva** ed **anemia normocromico-normocitica** secondaria ad infiammazione; gli **indici di flogosi** (VES, PCR e fibrinogeno) sono generalmente aumentati. L'incremento dei valori circolanti di **ferritina** si riscontra in oltre il 70% dei pazienti con AOSD. Livelli >3000 ng/ml in un paziente con quadro clinico compatibile per AOSD possiedono elevato valore predittivo positivo. Recentemente anche la **quota glicosilata** di tale proteina viene impiegata quale indice specifico di morbo di Still sebbene tale dosaggio non sia alla portata di tutti i laboratori.

L'esecuzione di **indagini radiologiche** permette di evidenziare nei casi più evoluti alterazioni osteo-articolari compatibili con artrite: è infatti visibile già in fase iniziale la riduzione dello spazio articolare a livello dell'articolazione carpo-metacarpale della mano in particolare presso l'osso uncinato (40% dei pazienti), anchilosi del rachide cervicale, del tarso e delle IFD ed infine possibili erosioni destruenti alle anche. Non disponendo di indagini strumentali e/o sierologiche specifiche per la diagnosi di certezza di

AOSD, soltanto l'integrazione del dato clinico-anamnestico a quello laboratoristico (ed in alcune occasioni radiologico) individua precocemente la malattia e ne esclude altre plausibili cause.

Per differenziare il morbo di Still da altre patologie infiammatorie, infettive o neoplastiche che ne possono mimare il quadro clinico, sono stati elaborati nel 1992 da Yagamuchi e colleghi alcuni criteri classificativi: tra i *criteri maggiori* ritroviamo la presenza di **artralgie per più di 2 settimane**, di **febbre >39°C a carattere intermittente per più di una settimana**, di **eritema cutaneo** e di **una conta di globuli bianchi >10.000/mmc (>80% neutrofili)**, tra i *minori* si segnalano invece il riscontro di **negatività per ANA e per fattore reumatoide**, di **incremento delle transaminasi**, di **splenomegalia e/o linfadenomegalie** e di **faringodinia**. La diagnosi di AOSD viene posta quando siano soddisfatti 5 criteri di cui almeno 3 maggiori.

L'evoluzione del morbo di Still nel tempo può assumere un decorso **monociclico** o **autolimitantesi** (unico episodio di malattia che si risolve completamente dopo 9-12 mesi dal suo esordio e dopo adeguato trattamento), **poli-ciclico sistemico** o **intermittente** (sviluppo di numerose recidive associate spesso a danno articolare cronico) o infine **cronico** (dominato dall'impegno articolare e/o sistemico persistente). Fattori prognostici di cronicizzazione per il morbo di Still sono rappresentati dallo sviluppo precoce di poliartrite a carico delle articolazioni prossimali, coinvolgimento dei cingoli e necessità di più di due anni di terapia steroidea per ottenere il controllo della malattia. Come tutte le patologie infiammatorie croniche, non è infrequente il riscontro di amiloidosi sistemica dopo diversi anni di malattia.

Il trattamento del morbo di Still è incentrato sull'uso di corticosteroidi, farmaci immunosoppressori e recentemente farmaci biologici. A partire dalla seconda metà degli anni Novanta l'impiego di FANS in monoterapia è ormai abbandonato in quanto inefficace nel garantire controllo a lungo termine del quadro clinico. Le basse dosi di Prednisone usate cronicamente non proteggono tuttavia dallo sviluppo di erosioni articolari e devono essere incrementate quanto più la malattia tende ad evolvere verso un quadro articolare cronico. Tra i farmaci di fondo più utilizzati ed efficaci si trova il **Methotrexate** (MTX, da 10 a 25 mg a settimana): permette di raggiungere la remissione clinica nell'88% dei pazienti (nei quali prevale l'impegno articolare) e di affrontare con successo il tapering steroideo nel 69-85% dei casi. Varie altre monoterapie o combinazioni di DMARDs sono state tentate su piccole casistiche (**azatioprina+leflunomide**, **ciclofosfamide**, **sulfasalazina**, **idrossiclorochina**, **penicillamina**, **micofenolato mofetil** e **ciclosporina**) senza ottenere vantaggi in termini di rapidità e durata della remissione rispetto a Methotrexate. Quadri clinici refrattari ai trattamenti proposti o contraddistinti da un impegno sistemico più aggressivo e *life-threatening* hanno richiesto in alcuni casi l'impiego di **immunoglobuline endovena** e di farmaci biologici. Tra questi ultimi i più utilizzati in corso di AOSD sono gli inibitori del TNF α : **etanercept** (ETN) ed **infiximab** (INFLX). L'utilizzo di etanercept (25 mg per 2 o 3 volte alla settimana, sottocute) in associazione con MTX e steroide ha permesso di ottenere un miglioramento del 67% del numero delle articolazioni dolenti e del 63% di quello delle articolazioni tumefatte, garantendo minor tendenza alla cronicizzazione se somministrato in fase precoce; meno noto è il suo impiego nella terapia delle forme sistemiche di AOSD. L'infusione di infiximab (3-5 mg/kg alla settimana 0, 2, 6 ed inseguito ogni 8 settimane per un anno complessivo, ev) porta ad un'evidente risposta clinica in termini di riduzione dei sintomi costituzionali e possibilità di decalage dello steroide, diminuzione degli indici di flogosi e miglioramento della qualità della vita dei pazienti trattati;

la remissione completa si verifica nell'arco di 2-16 settimane e si mantiene per un periodo di follow up di 5-18 mesi. Nella fase di induzione della risposta clinica si ritiene che l'impiego dell'infliximab apporti un risultato più rapido rispetto all'etanercept; la fase di mantenimento può proseguire con l'utilizzo dello stesso farmaco o tramite la sostituzione con uno o più DMARDs.

Nelle forme refrattarie al trattamento con DMARDs o con anti-TNF α e nei quadri clinici più impegnativi (sviluppo di sindrome da attivazione macrofagica, sierositi...) trova indicazione l'**antagonista del recettore dell'IL1** (Anakinra (IL1-Ra), 100 mg/die, sottocute): il suo utilizzo in associazione allo steroide consente di ottenere rapida risoluzione (nell'arco di 24-48 ore) dei sintomi articolari, costituzionali e sistemici con crollo degli indici di flogosi e relativo controllo della malattia per tutto il periodo della sua somministrazione. Ancora in fase sperimentale rientra l'impiego di **MRA** (anti-IL6r) nel morbo di Still.

ESPERIENZA TERAPEUTICA DELLA CLINICA REUMATOLOGICA DI UDINE

A partire dal 1994 presso la Clinica Reumatologica dell'Università degli Studi di Udine sono stati osservati e trattati 35 pazienti affetti da AOSD di cui 12 uomini (34%) e 23 donne (66%). La modalità di follow up più frequentemente impiegata è stata quella ambulatoriale, richiedendo nel 25% di casi approfondimenti diagnostico-terapeutici in regime di ricovero, indicativi di forme di malattia più aggressive o non responsive al trattamento convenzionale. Le opzioni terapeutiche impiegate hanno risentito in larga misura sia dell'esperienza clinica maturata in precedenza sia dell'evidenza scientifica sviluppata a livello internazionale.

Inizialmente il trattamento delle forme non *life-threatening* di AOSD, ad impronta artromialgica, ha previsto l'utilizzo dello steroide in associazione a FANS (7 pazienti) e/o ad antimalarico quale Idrossiclorochina (1 paziente) e Cloroquina (3 pazienti); tale scelta ha consentito rapida e prolungata remissione della sintomatologia clinica. In 3 casi è stato necessario avviare terapia steroidea induttiva ad alte dosi, in particolare per i pazienti la cui diagnosi di Still coesisteva con quella di altre patologie reumatologiche (in particolare LES); in un secondo momento è stato sostituito lo steroide con DMARDs quali MTX e/o CYA. L'introduzione in terapia della Salazopirina ha ottenuto un discreto successo nel trattamento di forme ad impegno prevalentemente serositico ed articolare.

A partire dal 1998-2000 la terapia di fondo ha previsto l'inserimento di MTX in associazione a steroide in rapido decalage (11 pazienti) o con steroide in cronico ed antimalarico (3 pazienti). In 3 casi al posto del MTX, sospeso per scarsa tollerabilità, la scelta terapeutica di fondo è caduta sulla CYA in associazione a steroide o FANS (3 pazienti) o con Azatioprina (1 paziente).

L'innovazione apportata dalla nostra Clinica risiede nell'aver proposto quale terapia di fondo (dopo breve ciclo di corticosteroide a dosi medio-alte) l'**associazione tra CYA e MTX**: con tale approccio sono stati trattati 9 pazienti. Nell'89% dei casi è stato possibile ottenere prolungata remissione clinica della malattia consentendo in 2 pazienti la completa sospensione di entrambi i farmaci; una paziente non ha tollerato tale combinazione in quanto il quadro clinico si presentava di difficile gestione e controllabile solo con l'impiego dello steroide.

Sulla base di dati offerti dalla letteratura medica e dall'esperienza perfezionata negli anni presso la nostra Clinica, possiamo proporre quale trattamento delle forme articolari o paucisintomatiche di AOSD l'associazione tra steroide (in fase iniziale e di breve induzione) e DMARDs (quali Methotrexate, Ciclosporina o, come sperimentato con successo nel nostro Centro, entrambi). Qualora l'impegno articolare non fosse ben controllato, l'inserimento in terapia dell'anti-TNF α può risultare vantaggioso nel medio-lungo termine. Alle manifestazioni sistemiche più gravi infine viene riservata una pianificazione terapeutica più efficace ed importante tramite somministrazione di terapia steroidea ad alte dosi e di anti-IL1 receptor per poter ottenere un più rapido controllo della malattia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nella pratica clinica quotidiana del reumatologo e del medico internista, il riconoscimento precoce dei pazienti affetti da AOSD ed il successivo avvio di terapia specifica efficace rappresentano tuttora un sfida medica di non secondario rilievo. Sebbene la diagnosi di morbo di Still debba essere formulata dopo esclusione di possibili e più frequenti cause di febbre, leucocitosi neutrofila, artralgie e rash cutaneo (quali ad esempio infezioni o sindromi paraneoplastiche), la diagnosi precoce evita l'insorgenza di manifestazioni cliniche o di forme di malattia aggressive e permette di individuare fin da subito la categoria di farmaci (corticosteroidi, immunosoppressori e biologici, in mono- o politerapia) più appropriata per tali quadri secondo quanto suggerito dalla letteratura medica internazionale e dall'esperienza clinica.

In relazione a queste esigenze, la Clinica Reumatologica di Udine propone la creazione di un protocollo di studio su scala regionale destinato ai reumatologi ed ai medici internisti che qui vi operano al fine di **raccogliere ed ampliare la casistica dei pazienti affetti da AOSD nella regione Friuli Venezia Giulia**, definendone gli aspetti epidemiologici e clinici di maggior rilievo, e di **elaborare specifiche strategie di diagnosi e di trattamento** tali da uniformare l'approccio terapeutico regionale alle diverse forme di malattia.

Gli obiettivi dello studio si possono pertanto così riassumere:

- **CREAZIONE DI UN DATABASE REGIONALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA AOSD:** al suo interno verranno inseriti i dati socio-anagrafici, clinici e terapeutici di ciascun soggetto in condizioni basali e ad ogni valutazione di follow up successiva;
- **VALUTAZIONE DELLA CASISTICA REGIONALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA AOSD:** tramite la compilazione del database sarà possibile elaborare dati epidemiologici riguardo incidenza, prevalenza, mortalità, comorbidità, distribuzione geografica, caratteristiche cliniche d'esordio e modalità di risposta al trattamento del morbo di Still dell'adulto nella Regione;
- **DEFINIZIONE DI STRATEGIE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE COMUNI SECONDO VARI LIVELLI DI MALATTIA:** confrontando le scelte terapeutiche effettuate nei vari centri e stabilite sulla base dell'impegno d'organo e sistemico della malattia sarà possibile elaborare linee guida regionali riguardo la gestione delle forme articolari o diffuse di AOSD e l'impiego ragionato

dei farmaci, in particolare biologici, finora a disposizione; tali dati verranno impiegati anche per eventuali pubblicazioni a livello internazionale.

Il progetto verrà quindi proposto al personale medico interessato (Reumatologi e Internisti) tramite riunioni di presentazione ed in un secondo momento di raccolta delle adesioni allo studio. Verranno quindi illustrate le modalità di inserimento dei dati all'interno del database su formato informatico, non appena questo sarà disponibile. La parte elaborativa e di presentazione è a cura della Clinica Reumatologica di Udine.

A cura della Dr.ssa Sara Salvin (Medico Specializzando in Reumatologia) con la supervisione del Prof. Salvatore De Vita (Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia – Udine).