



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatrics

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

L'artrite reumatoide nell'anziano

Rheumatoid arthritis in the elderly

R. BORTOLOTTI, G. NORO

U.O. Geriatria Ospedale "S. Chiara", Azienda Provinciale Servizi Sanitari, Trento

Rheumatoid arthritis is the most prevalent inflammatory arthritis and its prevalence increases with age in both sexes to a peak at age 70 years. Women are affected approximately three times more than men but sex differences diminish in the older age. Elderly onset rheumatoid arthritis is defined as a disease with an onset at age 60 years or over. A distinctive characteristic at presentation is the high frequency of acute onset and systemic symptoms (such fever and weight loss). Frequently large joints are involved. Some reports have indicated a reduce prevalence of rheumatoid factor positivity. The seronegative form constitute an heterogeneous group with a clinical picture overlapping with other syndromes such as polymyalgia rheumatica and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE). The majority of longitudinal studies shows a worse outcome in comparison with younger onset, because the disease is associated with more pronounced radiographic damage and poorer functional outcome but most of these data relate to a positivity of rheumatoid factor. High disease activity at baseline, bone erosions and comorbidity are also important prognostic factor. Given that structural damage occurs in a few time, early diagnosis and treatment is of great importance. Treatment is similar to that of younger-adult rheumatoid arthritis and must be chosen on the basis of its clinical presentation and prognostic factors. The treatment of these patients may give rise some particular problems because elderly are more.

Key words: Rheumatoid arthritis • Elderly

L'artrite reumatoide (AR) è la malattia infiammatoria cronica poliarticolare più diffusa. Si può manifestare a partire dall'età giovanile ed il picco di esordio risulta essere intorno alla quinta decade di vita. Da alcuni anni i rilievi epidemiologici mostrano come l'età di insorgenza tenda a spostarsi più avanti nel corso della vita con tassi di incidenza e prevalenza che aumentano progressivamente con l'età fino ad almeno i 70 anni¹. In Italia globalmente si stimano 20-40 casi ogni 100.000 persone all'anno con una prevalenza media di circa 410.000 persone. La donna è sempre maggiormente colpita rispetto all'uomo ma il rapporto di 3:1 si riduce nella età senile². I dati di prevalenza variano rispetto ai luoghi ed ai tempi di analisi. Secondo una stima recente a fronte di una prevalenza media in Italia di malati artritici intorno a 0.33%³ in America (USA) si riporta una percentuale dell'1%². I dati relativi alla prevalenza della affezione nelle età più avanzate mostrano in ogni caso dei valori superiori alla media: dal 3-4% riscontrato nei paesi nordici negli anni '80 per i soggetti tra i 65 e 75 anni⁴ all'1,5% di uno studio americano della fine degli anni '90 per la stessa fascia di età⁵. L'indagine più recente è stata condotta in USA e si è rivolta proprio allo studio della artrite reumatoide in soggetti oltre i 60 anni usando 3 diversi metodi di classificazione. Da questa indagine rigorosa è emerso che la prevalenza sale da circa 1,6-1,9% tra i 60 e 69 anni a 2,5-2,8% oltre i 70 anni⁶.

■ Corrispondenza: dott. Gabriele Noro, U.O. Geriatria Ospedale "S. Chiara" Trento - Tel. 0461 903387 - Fax 0461 903066 - E-mail: bortolotti@tn.apss.tn.it



Aspetti clinici

La prima descrizione di questa forma di espressione di malattia risale a circa 60 anni fa. Schnell segnalò una particolare "infezione reumatica nell'anziano" nel 1941⁷. Seguirono poi altre descrizioni che sottolinearono alcuni aspetti caratteristici come la tendenza ad una eguale distribuzione tra i sessi, un esordio più acuto con interessamento sistemico (febbre, calo ponderale) e maggior incremento degli indici di flogosi, il coinvolgimento di grosse articolazioni, la minor frequenza di noduli e positività per fattore reumatoide⁸⁻¹². Già dalla fine degli anni '80 si è cercato di distinguere le varie espressioni di malattia. In sostanza nella classificazione di Healey¹³ accanto ad una forma di artrite classica del tutto simile a quella dell'adulto con fattore reumatoide positivo (artrite sieropositiva), interessamento simmetrico di piccole articolazioni e frequente riscontro radiologico di erosioni, si riconosceva una forma del tutto simile alla polimialgia reumatica per il coinvolgimento di spalle e cingolo pelvico in assenza di fattore reumatoide sierico (artrite sieronegativa) ed un altro sottogruppo con xerofthalmia, xerostomia sieropositività e minor impegno articolare inquadrabile in una sindrome di Sjogren. Emergono quindi delle difficoltà in termini diagnostici classificativi in quanto questa forma può assumere degli aspetti comuni ad altri reumatismi infiammatori tanto da poter metter in dubbio la sua autonomia nosografica. Ancora oggi la malattia è definita in base ad una serie di criteri elaborati nel 1987 dell'*American College of Rheumatology* (Tab. I). Nel formato tradizionale se almeno 4 dei 7 criteri sono soddisfatti possiamo riconoscere la malattia. Occorre considerare tuttavia che si tratta di criteri classificativi e non diagnostici e che sono stati sviluppati utilizzando casi e controlli in prevalenza con altre affezioni come LES, osteoartrite con durata di malattia di alcuni anni. Alcuni parametri inoltre (noduli, erosioni) riflettono uno

stato di malattia di lunga durata e per questo non si prestano ad una diagnosi precoce.

Ne consegue quindi una reale difficoltà nel definire spesso le manifestazioni articolari dolorose fin dalle prime fasi. Il medico dovrà porre attenzione inizialmente non tanto sulla definizione nosologica ma su due aspetti fondamentali:

1. valutare precocemente se si tratta di una forma infiammatoria articolare sistemica suggestiva per artrite reumatoide;
2. identificare i fattori predittivi di cronicità e severità di malattia.

Artrite precoce

Negli ultimi anni si sono affermate nuove convinzioni sull'andamento della malattia e quindi si sono definite nuove strategie terapeutiche. Ormai numerosi elementi fanno pensare che fin dalle prime fasi si determinino modifiche importanti che condizionano il successivo andamento della malattia. Una review del 1995 metteva in evidenza come in circa il 75% dei pazienti con AR di recente insorgenza si sviluppano erosioni articolari molte delle quali entro i primi 2 anni di malattia¹⁴. Il danno articolare è molto precoce, spesso precede le manifestazioni cliniche e questo si può dimostrare con tecniche adeguate. Con la RMN della mano e del polso le erosioni ossee sono identificate molto precocemente rispetto alla radiologia tradizionale con una sensibilità maggiore di 7 volte. Il 45% delle AR a 6 mesi presentano almeno un aspetto erosivo se esaminate con questa tecnica e circa il 74% ad un anno^{15 16}. Il tessuto sinoviale di articolazioni asintomatiche di pazienti con AR documenta alterazioni istologiche suggestive per una sinovite subclinica¹⁷. Anche altri esami come la scintigrafia o la densitometria ossea sono in grado di evidenziare precocemente aspetti collegati al processo flogistico che possono precedere il danno strutturale visi-

Tab. I. Criteri ARA/ACR (1987) per la classificazione della artrite reumatoide.

1. Rigidità articolare mattutina di almeno 1 ora
2. Artrite di 3 o più articolazioni
3. Artrite delle IFP, MCF, polsi
4. Artrite simmetrica
5. Noduli reumatoidi
6. Positività del fattore reumatoide
7. Erosioni e/o osteoporosi iuxta articolare a mani e/o polsi alla radiografia

I primi 4 criteri devono persistere per 6 settimane. Per la definizione di AR sono necessari almeno 4 criteri.

bile alla radiologia convenzionale. Il tempo quindi di esposizione delle articolazioni al processo patologico gioca un ruolo decisivo fin dai primi mesi. In considerazione di questi aspetti occorre sottolineare l'importanza di una diagnosi precoce e di un trattamento adeguato in base a fattori prognostici. Molti studi clinici hanno definito come artrite reumatoide di recente insorgenza una durata di malattia da 1 a 3 anni. Tale *cut-off* è arbitrario e dipende dalla definizione di inizio di malattia. La durata può essere infatti misurata dalla comparsa dei primi segni e/o sintomi clinici o dalla data della diagnosi. In genere si definisce AR precoce come una malattia che soddisfa i criteri ACR con una durata pari o inferiore a 2 anni dalla diagnosi¹⁸. Si può inoltre riconoscere una artrite "molto precoce" come una artrite di durata non superiore a 3 mesi che soddisfa i criteri ACR o sia diagnosticata da un reumatologo esperto come AR probabile e che quindi ha buona probabilità di soddisfare in tempi rapidi i criteri ACR.

Il fattore predittivo più importante di persistenza della artrite è la durata maggiore di 12 settimane¹⁹. Recentemente sono stati sintetizzati gli elementi di maggior sospetto per AR precoce. La presenza di ciascuno di questi giustifica una conferma specialistica²⁰. Questi elementi sono:

- 3 o più articolazioni rigonfie;
- interessamento delle articolazioni metatarsofalangee e/o metacarpofalangee con test della compressione positivo (segno della gronda o squeeze test);
- rigidità mattutina maggiore di 30 minuti.

Questi aspetti si possono evidenziare indipendentemente dal riscontro di significative alterazioni di indici di flogosi e presenza del fattore reumatoide sierico.

Fattori prognostici

La malattia ha un andamento variabile. Meno del 10% dei pazienti presenta un processo benigno che tende a limitarsi²¹. Questo accade per lo più per effetto della terapia in quanto le remissioni

spontanee senza trattamento di forme classiche di malattia sono così rare da non essere sostanzialmente presenti²². Nella maggioranza dei casi le poussée infiammatorie si alternano a periodi di stabilizzazione o regressione mentre ancora in una percentuale non ben valutabile, ma attestabile in circa 1/3 dei casi, l'andamento è rapidamente progressivo con precoce ed importante danno erosivo (Tab. II)²³.

Il pattern di progressione di danno radiologico è difficile da predire ed in letteratura si riportano vari andamenti: sviluppo lento iniziale e quindi crescita esponenziale o lineare, fase rapida precoce e poi stabilizzazione del danno²⁴ o ancora andamento ad "esse" con intervallo libero di circa 2-3 anni fra inizio di malattia e comparsa delle prime lesioni e poi rapida progressione per circa sette anni con successiva fase notevolmente più lenta²⁵. Certamente questi aspetti risentono anche dell'azione della terapia oltre che delle caratteristiche individuali di malattia. Più recentemente si è sostenuto, in base alle evidenze più diffuse, che il paziente che non presenta danno erosivo entro 2 anni di malattia è improbabile che lo possa sviluppare più tardi²⁶.

Al di là degli aspetti speculativi risulta importante identificare nel singolo paziente quegli elementi clinici che suggeriscono una persistenza di malattia e, soprattutto, una evoluzione verso una prognosi peggiore soprattutto in termini di disabilità e sopravvivenza. Un maggior grado di impegno funzionale iniziale, inteso come difficoltà a compiere gestualità quotidiane come abbottonarsi gli abiti, aprire un rubinetto o sollevare una tazza ripiena, appare il miglior parametro predittivo della disabilità a lungo termine assieme ad un maggior coinvolgimento flogistico all'esordio misurabile con VES, PCR e numero di articolazioni tumefatte e dolenti^{20,27}. Principali fattori predittivi della mortalità a breve e lungo termine sono risultati, oltre all'età avanzata ed alla presenza di altre malattie²⁸, la positività per il fattore reumatoide e di manifestazioni extra-articolari²⁹⁻³¹. Anche un elevato indice di danno funzionale e la appartenenza ad una modesta condizione socio economica possono influenzare la prognosi *quod vitam*^{32,33}.

Non è ancora stabilito in modo chiaro quale sia il significato prognostico di una artrite insorta nell'età senile rispetto a quella del soggetto più giovane. Esistono numerosi studi in letteratura che hanno confrontato questi 2 gruppi di malati segnalando a volte una malattia nell'anziano a decorso più favorevole mentre altre volte è sembrata meno responsiva al trattamento e quindi a maggior rischio

Tab. II. Forme generali di andamento di AR.

forma	frequenza
1. <i>self limiting</i> o pauciespressiva	< 10%
2. persistente non erosiva	< 30%
3. persistente erosiva	circa 60%

di rapido declino funzionale. I dati principali dei maggiori lavori sono riassunti nella Tabella II. Questa discrepanza tra i risultati si può spiegare in base alla numerosità e selezione del campione (per esempio percentuale di AR sieropositive) o in relazione ai tempi e modi di follow-up.

I dati più recenti, che offrono anche la casistica maggiore, vanno analizzati in modo più articolato. Nello studio di Pease pur sottolineando che la malattia nell'anziano non è una affezione più lieve e che richiede quindi un trattamento adeguato e precoce si sottolinea come una maggiore percentuale di soggetti con AR senile sieronegativa vada incontro a remissione e che in generale l'anziano, pur presentando all'inizio un maggior impegno funzionale, è in grado, successivamente, di migliorare sensibilmente. Lo studio successivo, eseguito su casistica italiana, ha avuto lo scopo di distinguere gli aspetti clinici di esordio della malattia più che verificarne l'esito a lungo termine suggerendo come la presenza del fattore reumatoide possa influire dal punto di vista prognostico poiché spesso associato a maggior gravità dei sintomi e più rilevante danno radiologico. Infine il recente lavoro di Papadopoulos dimostra come l'artrite nell'anziano pur avendo spesso all'esordio una maggior intensità della flogosi, al termine dell'osservazione, in media 4 anni, non risulta diversa rispetto alla forma del giovane-adulto in termini di numero di articolazioni coinvolte, grado di infiammazione, danno radiologico e funzionale.

In generale si può affermare che le forme cosiddette sieronegative con dolore prevalente alle articolazioni prossimali possono essere del tutto indistinguibili dalla polimialgia reumatica e rispondono meglio al trattamento antiflogistico. Altre volte prevale un esordio brusco con edema molle del dorso delle mani e dei piedi. Questa forma infiammatoria è stata descritta per la prima volta negli anni '80 ed identificata con l'acronimo RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*)⁴³. È presente una tenosinovite dei tendini flessori ed estensori delle dita, il fattore reumatoide è assente e non vi sono erosioni ossee. Successivamente sono state molte le segnalazioni di questa manifestazione clinica che hanno portato a distinguere una RS3PE isolata con modesti sintomi sistemici nelle quali le recidive sono meno frequenti ed è buona la risposta a basse dosi di steroide ed una forma associata ad altre affezioni sia reumatiche (polimialgia reumatica, spondiloartropatie sieronegative, artrite psoriasica, artrite reumatoide, condrocalcinosi, connettiviti) che di altra origine (neoplasie, sarcoidosi).

In sintesi i numerosi studi condotti non hanno dato delle risposte univoche in senso generale ma hanno contribuito a evidenziare quegli aspetti che sono risultati correlati a peggior outcome: tra questi possiamo identificarne alcuni legati alla artrite stessa ed altri invece indipendenti da questa (Tab. III). L'utilizzo di nuove tecniche diagnostiche sia di immagine (Risonanza magnetica, Eco-color dop-

Tab. III. Riassunto delle caratteristiche dei principali studi di confronto tra AR senile e del giovane.

Autori/anno (voce bibliografica)	N° paz.	Età esordio	F/M	FR pos	Prognosi vs. giovani	Altro (in AR senile rispetto giovane)
Ferraccioli, 1984 ³⁴	34	> 65	1.9/1	55%	Peggior	Maggior progressione Rx
Deal, 1985 ³⁵	78	> 60	2.2/1	48%	Migliore	Simil PMR in 23% dei casi
Inoue, 1987 ³⁶	79	> 60	1.4/1	66%	Uguale	VES più alta, grosse artic., meno FR+
Van der Heijde, 1991 ³⁷	71	> 60	1.3/1	89%	Peggior	Peggior score funzionale e Rx
Van Schaardenburg, 1993 ³⁸	76	> 60	1.3/1	55%	Peggior se FR+	Outcome funzionale e Rx peggior in FR+
Salaffi, 1993 ³⁹	53	> 65	1.5/1	60%	Peggior	Più alto indice di disabilità e maggior progressione Rx
Pease, 1999 ⁴⁰	214	> 65	1.9/1	43%	Uguale - Migliore	Fattori prognostici analoghi a quelli della forma giovanile
Bajocchi, 2000 ⁴¹	101	> 60	1.6/1	-	-	FR+ sono simili ad AR dell'adulto
Papadopoulos, 2003 ⁴²	121	> 60	1.4/1	n.s.	Uguale	Esordio più severo

PMR = Polimialgia reumatica; FR+ = Presenza di fattore reumatoide.

Tab. IV. Fattori prognostici nella artrite reumatoide.**Fattori prognostici negativi legati alla artrite**

- Elevati indici di flogosi all'esordio, FR positivo
- Maggior numero di articolazioni interessate
- Maggior disabilità iniziale
- Danno erosivo precoce
- Manifestazioni extraarticolari

Fattori prognostici negativi, indipendenti dalla artrite

- Sesso femminile
- Età avanzata
- Patologie e disabilità concomitante
- Basso livello socioculturale

Altri fattori prognostici

- Presenza di alleli del gruppo HLA DR4 (DRB1*0401 e 0404)
- Acquisizioni mediante nuove tecniche di imaging (RMN, ecografia con sonde alta frequenza, power-doppler)
- Markers di autoimmunità (anti peptide citrullinato ciclico)
- Markers di attivazione sinoviale (ialuronato, MMP, TIMP, YKL-40)
- Markers di degradazione ossea e cartilaginea (CTX I-II, COMP)
- Markers genetici (polimorfismi delle interleuchine)

pler) che di analisi biomolecolare (markers genetici, markers di autoimmunità, degradazione ossea, cartilaginea ecc.) contribuiscono, dal momento che queste si rendono disponibili nella pratica clinica, ad approfondire la conoscenza della malattia, del suo grado di attività e del suo potenziale di danno.

Terapia

L'impostazione della terapia nel soggetto anziano richiede la conoscenza di alcuni aspetti peculiari che condizionano un approccio particolarmente attento e mirato. L'aumento delle malattie cronicodegenerative si accompagna ad un incremento delle prescrizioni terapeutiche. Di questa polifarmacoterapia occorre tener conto nella cura delle malattie reumatiche per l'aumentato rischio di interazioni farmacologiche e quindi di possibile danno iatrogeno. Con l'età si assiste a modificazioni di farmacocinetica e farmacodinamica. La terapia deve essere particolarmente individualizzata anche in considerazione delle patologie concomitanti che influenzano la qualità e la aspettativa di vita. Per una migliore riuscita del programma terapeutico è necessario utilizzare il farmaco con il miglior rapporto rischio/beneficio senza trascurare tuttavia altri aspetti come la comodità d'impiego, la comprensione dello schema posologico ed il costo in

considerazione di problematiche di tipo psico-sociale più spesso presenti nella età avanzata ⁴⁴.

Gli antiinfiammatori non steroidei ed i cortisonici rimangono i farmaci di maggior impiego per l'artrite anche nell'età senile. I rischi riguardo i FANS e le complicanze connesse a queste terapie sono oggetto di innumerevoli studi. C'è un sostanziale consenso nell'affermare che l'età oltre i 60 anni è un fattore principale di rischio di danno gastroduodenale: dalla perdita ematica occasionale all'ulcera gastrica o duodenale ⁴⁵. L'anziano ha, rispetto al giovane, un rischio medio 3 volte più alto di complicanza grave e morte per lesione gastrointestinale da FANS ⁴⁶. Anche gli effetti sodio-ritentivi e di nefrotossicità sono rilevanti in particolare se il paziente è nefroangiosclerotico e fa già uso di diuretici. Ben noti inoltre sono gli effetti iatrogeni correlati alla terapia steroidea. Tra i più comuni si possono citare quelli che accelerano un processo già presente nell'età senile come l'alterazione del metabolismo glucidico fino alla comparsa del diabete, la cataratta, l'atrofia cutanea e, come manifestazione dai risvolti clinici più drammatici, la perdita minerale ossea fino alla osteoporosi con fratture ossee da fragilità.

L'uso dei farmaci di fondo (DMARDs) è generalmente giustificato anche nell'anziano. Questi farmaci, intervenendo sui meccanismi patogenetici della malattia, pur non essendo in grado di risolvere l'affezione, contrastano l'azione lesiva miglio-

rando il controllo dei sintomi, preservando la funzione articolare e consentendo un risparmio nell'utilizzo di FANS e steroide. Vari studi hanno messo a confronto l'azione dei DMARDs nei giovani rispetto ai soggetti anziani riscontrando una sostanziale pari efficacia. Questo dato è stato verificato inizialmente per D-penicillamina⁴⁷, idrossiclorochina⁴⁸, sali d'oro^{49 50}, salazopirina⁵¹ e più recentemente anche con methotrexate⁵², leflunamide⁵³, etanercept⁵⁴. Riguardo la tollerabilità invece ci sono evidenze di maggior rischio di rash cutanei e di sgeusia da penicillamina⁴⁷, disturbi digestivi (nausea, vomito) con salazopirina⁴⁷, tossicità renale con ciclosporina⁵⁵, eventi gastrointestinali e cutanei da leflunamide⁵³. Il rischio di danno oculare da antimalarico è un dato di difficile precisazione perché influenzato dall'aumentata incidenza di maculopatia degenerativa nell'anziano⁵⁶. Tra i vari farmaci di fondo il methotrexate rimane quello di riferimento principalmente per un buon rapporto efficacia/tollerabilità. Questo aspetto è confermato dal fatto che più del 50% dei pazienti continua il trattamento con questo farmaco per almeno 5 anni: è questa la percentuale più alta tra tutti i DMARDs⁵⁷. Un recente lavoro ha messo in luce la sua buona tollerabilità generale anche nel soggetto anziano con dosi medie settimanali di 7,5 mg⁵⁸. È importante sottolineare tuttavia che in questo caso l'emivita di questa sostanza è accresciuta in quanto la clearance totale e della frazione libera sono inversamente correlate all'età⁵⁹.

Il methotrexate inoltre è in grado di influenzare la funzione renale riducendo la velocità di filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare⁶⁰. Occorre quindi cautela all'utilizzo dei massimi dosaggi in caso di alterata funzione renale poiché risulta aumentato il rischio di tossicità sistemica⁶¹. Più raramente si possono verificare effetti mielosoppressivi. Questo evento non è frequente in caso di utilizzo di basse dosi ma l'anziano rimane un soggetto più vulnerabile in particolare se utilizza altre sostanze potenzialmente interferenti sull'utilizzo dei folati (sulfamidici)⁶².

Conclusioni

L'artrite reumatoide dell'anziano costituisce un evento sempre più frequente nell'ambito dell'attività specialistica sia geriatrica che reumatologica. Già 10 anni fa si riconosceva che il 40% dei pazienti artritici afferenti ai centri specialistici reumatologici aveva una età maggiore di 60 anni⁶³.

Oggi si può ragionevolmente affermare, in considerazione dei mutamenti demografici ed in base alla esperienza comune, che tale percentuale raggiunge il 50% dei soggetti. In questo vasto gruppo di pazienti possiamo distinguere coloro che soffrono della malattia già dall'età adulta e quelli invece nei quali l'artrite compare dopo il 60° anno di età e che si stima siano circa un terzo della popolazione reumatoide complessiva⁶⁴.

Ancora non è chiaro in che termini la forma ad esordio senile si distingua da quella del giovane adulto. In realtà se ci soffermiamo a considerare l'artrite nel suo meccanismo patogenetico non possiamo non riflettere su quanto le modificazioni età correlate del sistema immunitario e ormonale possano influenzare l'espressione della malattia. L'artrite ad esordio senile è una condizione eterogenea che racchiude forme a espressione polimialgia e prontamente responsive alla terapia ma anche manifestazioni più classiche con interessamento poliarticolare erosivo.

Il trattamento è analogo a quello utilizzato per il soggetto giovane ma richiede una particolare attenzione per riconoscere gli aspetti prognostici più sfavorevoli e per individuare una strategia terapeutica mirata al controllo della affezione intesa primariamente come controllo dei sintomi e prevenzione della disabilità.

La artrite reumatoide è la malattia infiammatoria cronica poliarticolare più diffusa e la sua prevalenza aumenta con l'età fino a raggiungere valori massimi nella settima decade di vita. Le donne sono circa 3 volte più interessate rispetto ai maschi ma questa differenza si riduce con l'aumentare dell'età. La artrite ad esordio senile è definita da una insorgenza successiva ai 60 anni. Aspetti particolari di questa forma sono l'esordio acuto accompagnato da sintomi sistemici come febbre e calo ponderale e l'interessamento anche di grosse articolazioni. Alcuni Autori riportano una minor incidenza di positività per il fattore reumatoide (forme sieropositive). La artrite con assenza del fattore reumatoide (sieronegativa) presenta aspetti comuni ad altre due sindromi reumatiche tipiche dell'anziano: la polimialgia reumatica e la polisierosite edematosa benigna (RS3PE). La maggior parte degli studi longitudinali riportano un esito peggiore rispetto alla forma del giovane-adulto in termini di danno strutturale e disabilità. Questo accade per le forme classiche con positività per il fattore reumatoide. Altri aspetti prognostici sfavorevoli sono il maggior grado di attività di malattia iniziale, la presenza di erosioni ossee e la comorbilità. È stato ormai dimostrato che il danno si instaura precocemente e che un intervento terapeutico adeguato fin dalle prime

fasi di malattia conduce ad un miglior controllo della affezione. Il trattamento è analogo a quello che si effettua sul soggetto più giovane ma richiede una particolare attenzione in considerazione delle modifiche età correlate del metabolismo dei farmaci ed all'aumentato rischio di interazioni e reazione avverse.

Parole chiave: Artrite reumatoide • Anziano

BIBLIOGRAFIA

- 1 Woolf AD, Pfleger B. *Burden of major musculoskeletal conditions*. Bull WHO 2003;81:646-56.
- 2 Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. *The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985*. Arthritis Rheum 1999;42:415-20.
- 3 Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accordo S. *Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study*. Ann Rheum Disease 1998;57:315-8.
- 4 Bergstrom G, Bjelle A, Sundh V, Svanborg A. *Joint disorders at ages 70, 75 and 79 years - a cross-sectional comparison*. Br J Rheumatol 1986;25:333-41.
- 5 Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. *Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States*. Arthritis Rheum 1998;41:778-99.
- 6 Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. *Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in United States*. Arthritis Rheum 2003;48:917-26.
- 7 Schnell A. *The clinical features of rheumatic infection in the old*. Acta Med Scand 1941;106:345-51.
- 8 Van Schardenburg D, Breedveld FC. *Elderly onset rheumatoid arthritis*. Seminars Arthritis Rheum 1994;23:367-78.
- 9 Kavanaugh AF. *Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease?* Am J Med 1997;103:40S-48S.
- 10 Yazicy Y, Paget SA. *Elderly onset rheumatoid arthritis*. Geriatric Rheumatol 2000;26:517-26.
- 11 Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. *Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects*. Clin Exp Rheumatol 2000;18(Suppl 20):S49-S50.
- 12 Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. *The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration*. Arthritis Rheum 1985;28:987-94.
- 13 Healey LA. *Rheumatoid arthritis in the elderly*. In: Kean WP, ed. *Arthritis in the Elderly*. Clin Rheum Dis 1986;12:172.
- 14 Van der Heijde DM. *Joint erosion and patient with early rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol 1995;34(Suppl 2):74-8.
- 15 McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. *Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom-onset*. Ann Rheum Dis 1998;57:350-6.
- 16 McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. *Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosion despite clinical improvement*. Ann Rheum Dis 1999;58:156-63.
- 17 Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, Hart BA, et al. *Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis*. Arthritis Rheum 1998;41:1481-8.
- 18 Boers M. *Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease*. Rheum Dis Clin North Am 2001;27:405.
- 19 Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. *Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope*. Arthritis Rheum 1999;42:2184-8.
- 20 Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. *Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide*. Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.
- 21 Pincus T, Callahan LF. *What is the natural history of rheumatoid arthritis?* Rheum Dis Clin North Am 1993;19:123-51.
- 22 Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. *The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence?* Rheumatology 2001;40:1211-20.
- 23 Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. *How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis*. Arthritis Rheum 2002;46:357-65.
- 24 Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. *Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long term prospective study of 109 patients*. Arthritis Rheum 1998;41:1470-80.
- 25 Brook A, Corbett M. *Radiographic changes in early rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 1977;36:71-3.
- 26 Scott DL. *The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria*. Arthritis Rheum 2002;46:286-90.
- 27 Scott DL. *Prognostic factors in early rheumatoid arthritis*. Rheumatology 2000;39(Suppl 1):24-9.
- 28 Callahan LF, Pincus T, Huston JW, Brooks RH, Nance EP Jr, Kaye JJ. *Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years*. Arthritis Care Res 1997;10:381-94.
- 29 Van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. *Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatic factor at diagnosis*. J Rheumatol 1993;20:45-52.
- 30 Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, et al. *The association of variant mannose binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2000;43:515-21.
- 31 Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, et al. *Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis*. Rheumatology 2000;39:1202-5.
- 32 Cehata JC, Hassel AB, Clarke SA, et al. *Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity*. Rheumatology 2001;40:447-52.
- 33 Callahan LF, Cordray DS, Wells G, Pincus T. *Formal education and five-year mortality in rheumatoid arthritis:*

- mediation by helplessness scale score. *Arthritis Care Res* 1996;9:463-72.
- ³⁴ Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercadanti M, Conti G, Vivivano P, Ambanelli U. *Clinical features, scintiscans characteristics and X-Ray progression of late onset rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:157-61.
- ³⁵ Deal CL, Meenan RD, Goldenberg DL, et al. *The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1985;28:987-94.
- ³⁶ Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. *Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis* 1987;46:908-11.
- ³⁷ Heidije van der MFM, van Riel PLCM, van Leeuwen MA. *Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1991;18:1285-9.
- ³⁸ Schaardenburg van D, Hazes JMW, de Boer A, et al. *Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis*. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
- ³⁹ Salaffi F, Carotti M, De Angelis R, et al. *Le caratteristiche cliniche e di laboratorio della variante senile dell'artrite reumatoide*. *Geriatrics* 1993;3:197-207.
- ⁴⁰ Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. *Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors*. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
- ⁴¹ Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, et al. *Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects*. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl 20):S49-50.
- ⁴² Papadopoulos IA, Pelagia K, Alamanos Y. *Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age*. *Rheumatol Int* 2003;23:70-4.
- ⁴³ McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. *Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*. *JAMA* 1985;254:2763-7.
- ⁴⁴ Beers MH, Berkow R, et al. *Farmacologia Clinica*. In: *The Merck Manual of Geriatrics*. Edizione italiana, Mediform ed. 2001, p. 63.
- ⁴⁵ Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. *Risk of Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Ketorolac, Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Calcium Antagonists, and Other Antihypertensive Drugs*. *Archives Intern Med* 1998;158:33-9.
- ⁴⁶ Laine L. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy*. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996;6:489-504.
- ⁴⁷ Kean WF, Anastassiades TP, Dwosh IL, et al. *Efficacy and toxicity of D-penicillamine for rheumatoid disease in the elderly*. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:94.
- ⁴⁸ Lequesne M. *Alternative therapies for high-risk elderly rheumatic patients*. *Gerontology* 1988;34(Suppl 1):33-41.
- ⁴⁹ Kean WF, Bellamy N, Brooks PM. *Gold therapy in the elderly rheumatoid arthritis patients*. *Arthritis Rheumatism* 1983;26:705-11.
- ⁵⁰ Wolfe F, Cathey MA. *The effect of age on methotrexate efficacy and toxicity*. *J Rheumatol* 1991;18:973-7.
- ⁵¹ Pertuiset E, Liote F, Chevret S, et al. *Treatment of rheumatoid arthritis with sulfazalazine: treatment continuation and adverse effects*. *Arthritis Rheumatism* 1991;34:S159 (Abstr 157).
- ⁵² Bologna C, Viu P, Jorgensen C, Sany J. *Effect of age on the efficacy and tolerance of methotrexate in rheumatoid arthritis*. *Br J Rheumatol* 1996;35:453-7.
- ⁵³ Van Roon EN, Jansen TLTH, Houtman PM, et al. *High withdrawal rate of leflunomide in elderly patients with rheumatoid arthritis*. *EULAR* 2003 (Abstr 0155).
- ⁵⁴ Fleischmann RY, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. *Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results*. *J Rheumatol* 2003;30:691-6.
- ⁵⁵ Torely H, Yocum D. *Effects of dose and treatment duration on adverse experience with cyclosporine in RA: analysis of North American trial [abstract]*. *Arthritis Rheum* 1994;37:(Suppl)334.
- ⁵⁶ O'Callaghan JW, Brooks PM. *Disease modifying agents and immunosuppressive drugs in the elderly*. *Clin Rheumatol Dis* 1986;12:275.
- ⁵⁷ Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al. *Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicenter study*. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492-8.
- ⁵⁸ Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. *Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis*. *Postgrad Med J* 2000;76:787-9.
- ⁵⁹ Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al. *Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis. A comparison with young patients*. *J Rheumatol* 1997;24:1903-9.
- ⁶⁰ Seideman P, Muller-Suur R. *Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis* 1993;52:613-31.
- ⁶¹ Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1995;22:218-23.
- ⁶² Sosin M, Handa S. *Low dose methotrexate and bone marrow suppression*. *BMJ* 2003;326:266-7.
- ⁶³ Neshet G, Moore TL. *Rheumatoid arthritis in the aged. Incidence and optimal management*. *Drug Aging* 1993;3:487-501.
- ⁶⁴ Yazici Y, Paget SA. *Elderly-onset Rheumatoid Arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:517-26.