

## **QUALITA' DELLA VITA E DISABILITA' IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: RUOLO DELLA TERAPIA OCCUPAZIONALE E DELL'ECONOMIA ARTICOLARE**

Fulvia Ceccarelli, Lupus Clinic – Sapienza Università di Roma

### **INTRODUZIONE**

Il coinvolgimento articolare rappresenta una delle manifestazioni più frequenti in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), potendo coinvolgere, all'esordio o durante la storia di malattia, fino al 90% dei pazienti. Tale manifestazione si caratterizza per una notevole eterogeneità in termini di fenotipo, potendo variare da artralgie fino a forme più severe di artrite, talora erosiva. In letteratura sono presenti studi che hanno valutato la disabilità nei pazienti affetti da LES, evidenziando una relazione fra attività di malattia e perdita del lavoro, riduzione delle ore lavorativa, capacità lavorativa. Considerando i dati della letteratura, la perdita di lavoro entro i 5 anni dall'esordio della malattia è descritta in una percentuale di pazienti variabile fra il 15 e il 40%. Appare inoltre evidente l'impatto del coinvolgimento articolare sulla qualità di vita dei pazienti affetti da LES, come evidenziato dai dati pubblicati in letteratura. Tuttavia, gli studi condotti finora evidenziano un limite importante: la qualità di vita è stata valutata mediante questionari generici, quali SF-36, che non presentano *items* specifici delle manifestazioni dei pazienti affetti da LES.

La rilevanza del coinvolgimento articolare è sottolineata anche dall'inclusione di tale manifestazione nei criteri classificativi dell'*American College of Rheumatology* (ACR), proposti nel 1982 e confermato nei più recenti criteri. Di rilievo, il coinvolgimento articolare è descritto in modo diverso nei differenti criteri. Se nei criteri proposti nel 1982, e rivisti nel 1997, il coinvolgimento articolare è definito come "artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche, caratterizzate dalla presenza di dolorabilità, tumefazione o versamento". I criteri SLICC/ACR del 2012 ampliano tale definizione includendo anche la presenza di artralgia con rigidità mattutina: pertanto, la presenza di coinvolgimento

articolare è definito come “sinovite coinvolgente 2 o più articolazioni , caratterizzate da tumefazione o versamento o dolorabilità in 2 o più articolazioni e una rigidità mattutina della durata di almeno 30 minuti”. Questa definizione suggerisce una revisione del concetto di coinvolgimento articolare che può essere correlato all’applicazione di tecniche di imaging, quali l’ultrasonografia e la risonanza magnetica, che consentono l’identificazione di alterazioni infiammatorie o strutturali anche in fase subclinica.

Da un punto di vista prettamente clinico, il coinvolgimento articolare si caratterizza per una notevole eterogeneità in termini di fenotipo e severità, potendo variare da artralgie a artrite deformante e/o erosiva. In particolare, le artralgie rappresentano uno dei sintomi più frequenti, che si manifestano con dolore articolare persistente, transitorio o migrante, in assenza di segni di tumefazione articolare. Coinvolgono soprattutto le mani e possono associarsi a rigidità mattutina. Una elevata percentuale di pazienti con LES presenta artrite: lo studio condotto da Cervera e collaboratori, che ha incluso 1000 pazienti, riporta una frequenza pari all’84% dell’intera coorte. Analogamente, i dati della nostra Sapienza Lupus Cohort descrivono il coinvolgimento articolare nell’80% dei pazienti. L’artrite in corso di LES generalmente presenta una distribuzione simmetrica, con prevalente localizzazione a carico delle piccole articolazioni. Nella maggior parte dei pazienti lo stato infiammatorio articolare non determina lo sviluppo di danno erosivo e deformità articolari. Tuttavia, una parte dei pazienti può sviluppare un fenotipo più aggressivo. Nello specifico, l’artropatia di Jaccoud (AJ), in accordo con i dati della letteratura, può coinvolgere dal 3 al 13% dei pazienti; tale condizione si associa generalmente a una più lunga durata di malattia. Questa peculiare artropatia sembrerebbe determinata da una maggiore lassità dei legamenti, con conseguente lussazione articolare e sviluppo di deformità simili a quelle che si identificano in corso di artrite reumatoide. A differenza di questa patologia, le deformità in corso di AJ sono però riducibili. Classicamente l’AJ è considerata una

artropatia non erosivo: tuttavia negli ultimi anni, l'applicazione di tecniche di imaging più sensibili, ha consentito di identificare un danno erosivo nel 20% dei pazienti.

Inoltre, in una ridotta percentuale di soggetti affetti da LES (intorno al 3%) è stata descritta una sindrome da overlap, detta Rhupus: i pazienti affetti da tale condizione soddisfano contemporaneamente i criteri classificativi per il LES e per l'artrite reumatoide (AR). Da un punto di vista clinico, i soggetti affetti da Rhupus presentano un'artrite erosiva, con positività per anticorpi tipici dell'AR, quali fattore reumatoide (FR) ed anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA). L'identificazione di tali pazienti in fase precoce è fondamentale per introdurre una terapia mirata allo scopo di prevenire lo sviluppo del danno erosivo.

Come già detto, l'introduzione di nuove metodiche di imaging ha determinato una rivalutazione della classica definizione di artrite non erosiva in corso di LES. La radiografia convenzionale resta a tutt'oggi il gold standard nella valutazione delle artropatia infiammatorie. Tuttavia, come ampiamente dimostrato, tale metodica è caratterizzata da una scarsa sensibilità nella valutazione dei tessuto molli e nello studio del danno erosivo, in particolare nelle fasi precoci di malattia. Questo ha portato alla diffusione di metodiche alternative, dotate di una maggiore sensibilità. In particolare, l'ultrasonografia ha avuto una crescente diffusione nella pratica clinica, assumendo un ruolo sempre più rilevante nella diagnosi e nel monitoraggio di pazienti con un interessamento patologico delle strutture articolari e peri-articolari in ambito reumatologico. La diffusione dell'ultrasonografia è legata anche ad altri aspetti, quali la non invasività, la semplicità di esecuzione, l'assenza di radiazioni, l'interpretazione dei dati in tempo reale. La valutazione ultrasonografica consente di indentificare la presenza di alterazioni di tipo infiammatorio a carico delle strutture articolari e peri-articolari; allo stesso tempo è in grado di identificare la presenza di alterazioni strutturali, con particolare riferimento alla identificazione di danno erosivo anche in fase precoce.

L'applicazione di metodiche di imaging più sensibili ha dimostrato come il danno erosivo non sia una prerogativa dei pazienti con sindrome overlap Rhupus, ma possa essere identificato anche in altri pazienti, in cui non siano presenti anticorpi AR-specifici, quali FR e ACPA. Questo riscontro suggerisce la necessità di identificare nuovi biomarcatori, in grado di identificare pazienti a rischio di sviluppare fenotipi più aggressivi e per i quali potrebbe essere necessario un trattamento più aggressivo. Inoltre, è in questi pazienti che potrebbe essere utile l'impiego di strategie terapeutiche, quali terapia occupazionale ed economia articolare, da affiancare alla terapia standard.

Per tale motivo il nostro gruppo di ricerca si è dedicato alla valutazione del possibile ruolo degli anticorpi diretti contro proteine carbamilate (anti-CarP) quale possibile biomarcatore di danno erosivo. In particolare, abbiamo inizialmente valutato la prevalenza di questi anticorpi in una coorte di 78 pazienti con coinvolgimento articolare: la prevalenza degli anti-CarP è risultata pari al 46.1%, simile a quella identificata nel gruppo di controllo di pazienti affetti da AR (39.7%) e significativamente più alta rispetto ai pazienti affetti da LES senza coinvolgimento articolare (13.3%,  $P < 0.0001$ ) e ai soggetti sani (2.4%,  $P < 0.0001$ ) (Massaro L et al, *Lupus* 2017). Più recentemente, in uno studio più ampio condotto su 152 pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare, abbiamo identificato una prevalenza di anti-CarP pari al 28.3%, sovrapponibile a quella del FR (27.6%) e significativamente più alta a quella identificata per ACPA (11.2%,  $P = 0.003$ ). La valutazione ultrasonografica ha mostrato la presenza di danno erosivo nel 25.6% dei pazienti: questo fenotipo si associava in maniera significativa alla positività per anti-CarP ( $P = 0.004$ ). Inoltre, si evidenziava una correlazione significativa fra il titolo degli anti-carP e lo score ecografico erosivo ( $r = 0.2$ ,  $P = 0.01$ ) (Ceccarelli F et al, *Arthritis Res Ther.* 2018). Tali dati sono stati confermati in uno studio più recente che ha previsto l'applicazione di modelli di apprendimento automatico (*machine learning models*) allo scopo di individuare i fattori che maggiormente concorrono allo sviluppo di danno erosivo in corso di LES. L'applicazione di

questi modelli ha confermato il ruolo degli anti-CarP e degli ACPA nel determinismo di questo specifico fenotipo di malattia (Ceccarelli F et al, PLOS One 2019).

### ***Qualità della vita in corso di LES***

Nei pazienti affetti da malattie croniche, come il LES, un aspetto importante da valutare è la qualità della vita, alla luce del fatto che una patologia cronica può avere un impatto significativo su molteplici aspetti non solo fisici, ma anche socio-psicologici. Con i miglioramenti delle cure mediche, ad oggi la percentuale di sopravvivenza a cinque anni per i pazienti affetti da LES supera il 90%. Questo ha determinato una maggior consapevolezza della patologia ed una maggior attenzione da parte dei pazienti, sulla percezione del proprio stato di salute. La valutazione oggettiva da parte del medico non sempre riflette l'immagine soggettiva che i pazienti hanno della propria salute. Le misure di *outcome* che prendono in considerazione le gravi preoccupazioni dei pazienti affetti da malattie croniche quali il LES, forniscono un valido aiuto per rappresentare il modo in cui la propria salute viene percepita e sono in grado di fornire informazioni che vanno ad integrare le valutazioni clinimetriche.

Nella gestione dei pazienti affetti da LES occorre considerare la necessità di migliorare, ripristinare o mantenere costante il funzionamento e il benessere correlate alla salute, cioè l'*health-related quality of life* (HRQoL). L'HRQoL è un concetto multidimensionale che comprende funzioni fisiche, emotive, sociali, cognitive, il disagio somatico e altri sintomi causati dalla malattia stessa o dalle terapie correlate ad essa. Indipendentemente dallo strumento impiegato per la valutazione, è stato ampiamente dimostrato come l'HRQoL nei pazienti affetti da LES sia peggiore rispetto alla popolazione generale. Inoltre, alla luce dell'esordio in giovane età, nei pazienti con LES la qualità della vita risulta peggiore anche rispetto alle altre patologie croniche con esordio in età più

avanzata. La maggior parte degli studi relativi all'HRQoL in corso di LES sono stati effettuati impiegando indici aspecifici, in particolare SF-36, FACIT e EuroQoL.

Il questionario più frequentemente utilizzato nei pazienti affetti da LES è l'SF-36, che si caratterizza per la brevità di compilazione (il soggetto impiega circa 10 minuti), la validità e la riproducibilità. L'SF-36 è stato sviluppato a partire dagli anni '80 come un questionario generico, multi-dimensionale; esso si articola attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: attività fisica), limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale. La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

Più recentemente, è stato introdotto il Lupus QoL, un questionario disegnato in modo specifico per pazienti affetti da LES. Validato inizialmente su una coorte di pazienti del Regno Unito, questo questionario è utilizzabile sia nella pratica clinica che negli studi clinici. Costituito da 34 items malattia-specifici suddivisi in 8 domini, il LupusQoL è in grado di fornire informazioni oggettive relative allo stato di salute percepito dal singolo paziente. La versione inglese del questionario LupusQoL è stata successivamente validata negli USA e in Canada, così come in altri Paesi, quali Francia, Spagna e Cina, permettendo così di avere uno strumento malattia-specifico per poter fornire una determinazione oggettiva dell'HRQoL. Il nostro gruppo di ricerca, in uno studio pubblicato nel 2014, ha validato la versione italiana del questionario LupusQoL. Questo studio veniva condotto su una coorte di 117 pazienti affetti da LES: una peggiore qualità della vita era presente principalmente nei pazienti che presentavano un coinvolgimento renale al momento della

valutazione. Inoltre, la versione italiana del LupusQoL era in grado di discriminare tra pazienti con diversi livelli di attività di malattia, valutata mediante l'indice SLEDAI-2k. Infatti, i pazienti con un'attività di malattia più elevata presentavano valori più bassi nei diversi domini del LupusQoL (Conti F, Lupus 2014).

Abbiamo quindi voluto analizzare l'influenza del coinvolgimento articolare sulla qualità di vita dei pazienti affetti da LES valutata mediante LupusQoL. Sono stati arruolati 240 pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997). Di questi 120 pazienti presentavano manifestazioni articolari definite per la presenza di almeno un'articolazione dolente al momento della visita. La qualità di vita è stata valutata mediante la somministrazione del Lupus QoL; il coinvolgimento articolare è stato valutato mediante: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte (0-28), valutazione dell'attività di malattia (paziente/medico) e del dolore (paziente) mediante scala analogico-visiva (VAS, 0-100). Sono stati quindi registrati i valori di VES e PCR, al fine di determinare il DAS28 nei pazienti appartenenti al gruppo con coinvolgimento articolare. L'attività di malattia globale è stata valutata mediante SLEDAI-2k ed ECLAM. I pazienti sono stati suddivisi in maniera dicotomica in base alla presenza del coinvolgimento articolare: si evidenziava una differenza significativa fra i due gruppi in termini di salute fisica, dolore, pianificazione, relazioni interpersonali, emotività, percezione del corpo ed astenia, che risultavano compromessi nei pazienti che presentavano coinvolgimento articolare (manoscritto in preparazione).

### **Disabilità in corso di LES**

Con il termine disabilità si intende una ridotta capacità d'interazione con l'ambiente sociale rispetto a ciò che è considerata la norma, con conseguente perdita di autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane e svantaggio nel partecipare alla vita sociale. La disabilità è un concetto estremamente importante nelle malattie croniche. Numerosi dati sono disponibili in letteratura relativamente alla disabilità in corso di artropatie

infiammatorie, in particolare relativamente alla riduzione della disabilità in corso di terapia. Al contrario, sono disponibili dati limitati relativamente alla valutazione della disabilità in pazienti affetti da LES. Lo studio più recente, condotto da Björk e collaboratori nel 2015, prevedeva la valutazione della disabilità in una coorte di 192 pazienti affetti da LES, mediante l'utilizzo del questionario *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). I risultati dello studio mostravano come il 61% dei pazienti presentasse disabilità (HAQ>0). La presenza di disabilità risultava essere associata in maniera significativa ad una età più elevata, all'uso di glucocorticoidi ed ad un più alto indice di danno cronico. Alla luce di questi dati appare importante la valutazione di tale aspetto al fine di definirne meglio le caratteristiche ed applicare strategie terapeutiche in grado di prevenire lo sviluppo di disabilità. In una coorte di 88 pazienti con coinvolgimento articolare abbiamo utilizzato il questionario HAQ per valutare la disabilità. L'82% circa dei nostri pazienti presentavano disabilità, più frequente nei soggetti che avevano presentato almeno un episodio di artrite rispetto ai soggetti con artralgie. Inoltre, si evidenziava una correlazione significativa fra i valori di HAQ e gli indici di attività specifici per il coinvolgimento articolare.

### **Terapia occupazionale ed economia articolare**

Le malattie reumatiche, sia quelle a patogenesi degenerativa che infiammatoria, limitano le persone nella loro mobilità e abilità manuale, provocando conseguentemente una progressiva diminuzione dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana, nelle capacità lavorative e nelle relazioni sociali e portando inevitabilmente ad un drastico ridimensionamento del progetto di vita. Trattasi di patologie che colpiscono la persona nella sua globalità fisica, psichica, affettiva, sociale e relazionale, richiedendo pertanto un approccio di tipo "biopsicosociale", modello in cui i contesti biologici, psicologici e sociali sono considerati dimensioni della stessa importanza e che si differenzia da quello biomedico per una relazione multi-causa e multi-effetto. Un rapporto terapeutico

di tipo “biopsicosociale” deve prevedere la presa in carico da parte di un team interdisciplinare/multidisciplinare, in cui i diversi operatori, interagendo e realizzando i programmi in modo indipendente tra loro, permettono di prevenire e limitare la disabilità del soggetto nelle varie fasi evolutive della malattia.

Nell’ambito di questa multidisciplinarietà, può svolgere un ruolo importante terapia occupazionale, già nelle fasi precoci di malattia, allo scopo di impostare un accurato e tempestivo programma. La terapia occupazionale è una disciplina riabilitativa che, adoperando come mezzo privilegiato il fare e le molteplici attività della vita quotidiana, si pone come scopo principale il recupero del massimo livello di autonomia possibile dell’individuo per migliorarne globalmente la qualità di vita pur nella disabilità. Allo stato attuale non esistono dati specifici pubblicati in letteratura sull’impiego della terapia occupazionale in pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare. Nel presente progetto abbiamo voluto valutare il possibile impatto della terapia occupazionale e dell’economia articolare nello svolgimento delle fisiologiche attività quotidiane in un gruppo di pazienti con AJ. Tutti i pazienti sono stati invitati ad eseguire sedute terapia occupazionale con illustrazione dei principi di economia articolare, guidati da personale specialistico. L’impatto di queste discipline è stato valutato mediante HAQ e indici di attività specifici per il coinvolgimento articolare (DAS28, CDAI, SDAI). La rivalutazione dei pazienti dopo 3 mesi ha mostrato un significativo impatto sulle attività quotidiane (manoscritto in preparazione).