

Che cos'è la spondilite anchilosante?

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria dolorosa e progressivamente debilitante, il cui principale sintomo è il dolore dorsale¹. Colpisce l'1% circa della popolazione generale e insorge tipicamente nei giovani dai 25 anni in poi^{2,3}, con una frequenza due-tre volte superiore negli uomini rispetto alle donne¹.

La SA fa parte di una famiglia di patologie infiammatorie croniche, dette spondiloartriti, che comprendono anche l'artrite psoriasica (AP)⁴. Le cause della SA non sono state ancora comprese chiaramente, ma si suppone che siano coinvolti alcuni fattori genetici^{2,5}. Il gene HLA-B27 è associato a un significativo aumento del rischio di sviluppare la SA e la malattia insorge con maggiore probabilità nei familiari di persone affette da SA⁵⁻⁷.

Gli elevati livelli di disabilità associati alla SA

In genere, la SA incide sensibilmente sul movimento della colonna vertebrale, compromettendo la funzionalità fisica e la qualità di vita del paziente¹. Nel 70% dei pazienti che sviluppano una grave forma di SA, nell'arco di 10-15 anni si verifica anche la fusione vertebrale (unione delle ossa), che riduce significativamente la mobilità⁸. Altre caratteristiche della SA sono l'affaticamento cronico e l'insonnia².



Danneggiamento della colonna vertebrale nella spondilite anchilosante: curvatura convessa della colonna causata dalla fusione delle vertebre in un uomo con spondilite anchilosante.

Gli elevati livelli di disabilità associati alla malattia intaccano la capacità del paziente di svolgere un'attività lavorativa: le persone affette da SA hanno una probabilità maggiore del 78% rispetto alle persone senza SA di dover ridurre l'orario lavorativo, un fattore che limita le opzioni disponibili sul versante professionale⁸. Esiste un forte legame tra l'impatto fisico della malattia e disturbi quali ansia e depressione⁹.

La SA è inoltre associata alle seguenti complicanze¹:

- L'osteoporosi, che insorge nella metà dei pazienti con SA, specialmente nei soggetti con fusione della colonna, e aumenta il rischio di frattura vertebrale
- L'uveite, un'infiammazione dell'occhio che interessa il 40% circa dei pazienti con spondiloartrite e si manifesta con sintomi quali arrossamento e dolore
- L'infiammazione della valvola aortica, che può insorgere col tempo
- La psoriasi, una comune patologia cutanea infiammatoria non contagiosa che provoca la desquamazione della pelle
- L'infiammazione intestinale, che può aggravarsi al punto da richiedere una terapia

Il ruolo del sistema immunitario nella SA

L'interleuchina-17A (IL-17A) è una delle numerose proteine dell'organismo dette citochine che aiutano a proteggere il corpo dalle infezioni¹⁰. Il ruolo delle citochine è generalmente quello di segnalare alle cellule che combattono le infezioni la necessità di attivare la risposta immunitaria una volta rilevata la presenza di agenti estranei, come ad esempio batteri o altri germi che causano malattie¹⁰.

È emerso che l'IL-17A svolge un ruolo importante nello sviluppo delle malattie infiammatorie¹¹.

Maggiori concentrazioni di IL-17A sono infatti state osservate nelle aree circostanti le ossa e le articolazioni dei pazienti con SA, in particolare nel liquido e nel rivestimento delle articolazioni¹²⁻¹⁴.

- L'IL-17A funge da segnale per le cellule che combattono le infezioni, innescando una risposta infiammatoria che provoca l'erosione ossea e la formazione di nuovo osso che va a sostituire il tessuto elastico perduto nelle aree circostanti le ossa e le articolazioni¹⁰.
- Le cellule che combattono le infezioni producono l'IL-17A, causando l'infiammazione e la formazione di nuovo osso¹⁰.

Obiettivi terapeutici nella SA: prevenzione della disabilità

Le conseguenze a lungo termine della SA sono legate al danno strutturale e alla perdita di funzionalità di natura permanente causati dalla malattia⁴. Gli obiettivi terapeutici consistono pertanto nell'ottimizzazione della qualità di vita correlata alla salute nel lungo termine, attraverso la riduzione del dolore, il miglioramento della funzionalità fisica relativamente alle attività della vita quotidiana e alle prestazioni lavorative, la riduzione della disabilità e la prevenzione dell'ulteriore deterioramento^{4,15}.

Esigenze terapeutiche insoddisfatte nella SA

Le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti con SA sono molto scarse⁴. Per i pazienti che non rispondono ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'attuale terapia standard prevede la somministrazione degli inibitori del fattore di necrosi tumorale (anti-TNF) che tuttavia risultano inefficaci in molti soggetti⁴.

Il 20-40% circa dei pazienti non riesce infatti a ottenere un adeguato miglioramento clinico con la terapia a base di anti-TNF⁴.

In risposta a questa esigenza insoddisfatta, sono stati sviluppati nuovi e innovativi trattamenti che colpiscono in modo mirato le citochine, come l'IL-17A, interrompendo il ciclo infiammatorio nella SA. Questi nuovi trattamenti hanno mostrato risultati positivi nel trattamento e nella gestione della SA¹⁶.

Bibliografia

1. Reveille JD. American College of Rheumatology. Spondyloarthritis. Consultabile all'indirizzo: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Spondyloarthritis>. Ultimo accesso: marzo 2016.
2. Sieper J et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III):iii8-iii18.
3. Feldtkeller E, Khan M, Van Der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. Positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*. 2003;23(2):61-66.
4. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377(9783):2127-37.
5. Brown MA. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5):254.
6. Sito Web Mayo Clinic. Ankylosing spondylitis. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ankylosing-spondylitis/basics/causes/con-20019766>. Ultimo accesso: marzo 2016.
7. Dean LE et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014; 53(4):650-7.

- 
8. Barkham N et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005; 44(10):1277-81.
 9. Martindale J et al. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006; 45(10):1288-93.
 10. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010; 129(3):311-21.
 11. Kopf M et al. Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(9):703-18.
 12. Noordenbos T et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(1):99-109.
 13. Taylan A et al. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012; 32(8):2511-2515.
 14. Mei Y et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(2):269-273.
 15. Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):896-904.
 16. Baeten D et al. Secukinumab, interleukin-17A inhibition in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; 373:2534-48.