



## Terapia dell'artropatia da emocromatosi

### Raccomandazioni dell'Haemochromatosis Arthropathy Research Initiative (HARI) per i pazienti affetti da artropatia emocromatosica

#### Introduzione

L'emocromatosi (HC) è associata a due manifestazioni muscolo-scheletriche: patologia articolare (artropatia) e osteoporosi. Questo articolo informativo riguarda esclusivamente il trattamento dell'artropatia.

L'artropatia emocromatosica conduce alla progressiva riduzione e perdita del tessuto cartilagineo, erosione dell'osso e formazione di nuovo tessuto osseo attorno ai bordi articolari (osteofiti). Il processo che lega il difetto genetico a carico del gene HFE e degli altri geni responsabili delle altre forme di HC, l'alterato metabolismo del ferro e l'artropatia non sono completamente note. Si suppone che lo sviluppo e la progressione dell'accumulo di ferro sia una, ma non l'unica causa del danno articolare. Infatti, molti pazienti osservano che la rimozione del ferro non comporta un significativo miglioramento della rigidità e del dolore articolare o una differenza a lungo termine nella progressione del danno articolare. Al momento attuale non ci sono terapie disponibili scientificamente provate che possano prevenire lo sviluppo della patologia articolare o fermare il processo lesivo in atto. Questa osservazione indica che è necessario sviluppare la ricerca in questo ambito per cercare di comprendere meglio le cause dell'artropatia emocromatosica.

La terapia corrente dell'artropatia emocromatosica è sintomatica con l'obiettivo di ridurre il dolore, il gonfiore e la rigidità articolare e migliorarne la funzione. Si può fare molto per ridurre i sintomi, ma non per prevenire o rallentare il processo patologico. Negli stadi iniziali il dolore (artralgia) e la rigidità articolare possono essere efficacemente migliorati sia con interventi non-farmacologici che farmacologici e negli stadi più avanzati, quando il danno articolare è avanzato, la chirurgia può essere un mezzo molto efficace per controllare il dolore.

#### Terapia non-farmacologica

##### 1. Esercizi per migliorare il tono e la forza muscolare

L'esercizio fisico è molto importante per migliorare il benessere cardiovascolare e migliorare la forza e il tono muscolare a livello generale. Il miglioramento del tono e della forza muscolare dà all'articolazione maggiore stabilità e con questa una maggiore protezione dal danno che può svilupparsi con l'uso quotidiano. Dal momento che l'artropatia non può essere curata direttamente, è importante adottare e mantenere l'abitudine di un esercizio regolare per tutta la vita. Si raccomandano esercizi leggeri e senza carico. Essi sono semplici da eseguire e non comportano complicanze dannose.

Esempi sono nuoto, bicicletta, movimenti su cross-trainer<sup>1</sup>, Nordic walking<sup>2</sup>, lavori leggeri di resistenza con apparecchi ginnici. Il supporto di un personal trainer, di un fisioterapista o di altro professionista sanitario con competenza nell'allenamento fisico e sportivo è raccomandato per identificare gli esercizi più adatti.

## 2. Esercizi di equilibrio e mobilizzazione

Le discipline come Pilates e Tai Chi sono entrambe eccellenti per mantenere il tono muscolare, l'equilibrio e la stabilità. Questo aiuta a proteggere le articolazioni colpite da lesioni inattese che possono accadere nella vita quotidiana. La palla da ginnastica (Swiss ball) può essere utile per l'equilibrio e per alcuni esercizi di tonificazione. Lo Yoga può essere deleterio per la sollecitazione eccessiva delle articolazioni affette per cui questa disciplina dovrebbe essere evitata o eseguita sotto un'attenta supervisione.

## 3. Terapia manuale

Il dolore e la rigidità delle articolazioni della mano possono essere alleviati con esercizi specifici (ergoterapia<sup>3</sup>) per migliorare la mobilità, rafforzare la presa e ridurre lo sforzo sulle articolazioni durante le attività quotidiane.

## 4. Analisi dell'andatura e delle scarpe

Se è coinvolta una o più delle articolazioni degli arti inferiori (anche, ginocchia, caviglia o piede) si raccomanda una verifica accurata della propria andatura. Un'alterata distribuzione del peso sugli arti inferiori può sovraccaricare le articolazioni e peggiorare il danno. Noi raccomandiamo una valutazione biomeccanica della lunghezza degli arti e dell'andatura ad opera di un podologo e se necessaria una protesi per le scarpe. Questo permette un adeguato bilanciamento delle forze meccaniche a livello di anche e piedi nella stazione eretta e durante il cammino. Questo è un modo importante per proteggere le articolazioni delle anche, delle ginocchia e dei piedi.

Anche la scelta delle scarpe è importante. Noi raccomandiamo scarpe con solespesse e ammortizzate con un po' di supporto per la caviglia (piuttosto che scarpe basse e piatte) in modo che questo, oltre all'eventuale plantare inserito nella scarpa, possa fornire protezione. Le scarpe tipo *Trainer* sono un esempio appropriato di scarpe con sostegno imbottito.

## Terapie farmacologiche

Negli anni recenti sono stati molti progressi nel trattamento del dolore. I farmaci per il controllo del dolore si dividono in tre categorie, tutte potenzialmente utili sia da soli che in combinazione, a seconda dell'entità dei sintomi. La scelta e la sequenza con cui ciascuna delle tre categorie vengono utilizzate dovrebbe essere decisa dal dottore che ti ha in carico.

---

<sup>1</sup> Il cross-trainer è un apparecchio ginnico che consente diverse attività fisiche

<sup>2</sup> Il Nordic walking è una camminata in cui le braccia spingono in modo opposto ed alternato rispetto ai piedi con l'aiuto di appositi bastoni

<sup>3</sup> Esprime il concetto di potenziare le proprie capacità d'azione negli ambiti della vita quotidiana e professionale



## 1. Farmaci anti-infiammatori

Questo gruppo comprende i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (NSAID), gli steroidi e la colchicina.

### Farmaci anti-infiammatori non-steroidi (NSAID)

Esempi di questa classe di farmaci sono gli anti-cox2 (coxib) (es.: celecoxib, meloxicam, etoricoxib), diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, naproxene e molti altri.

Questi farmaci possono essere molto efficaci nel ridurre la rigidità e il dolore articolare che deriva dall'infiammazione. Sono somministrabili per via orale, parenterale o come gel/crema da applicare sopra l'articolazione dolente. Alcuni hanno un'azione rapida e richiedono la somministrazione ripetuta (2-4 volte) nel corso della giornata, mentre altri hanno un effetto protratto (long-acting) e vengono assunti una volta al giorno. Il principale evento avverso a breve termine è a carico dell'apparato gastro-intestinale, pesantezza e iperacidità fino all'ulcera peptica gastrica o duodenale. Questo significa che questi farmaci debbano essere prescritti insieme a farmaci anti-acidi come gli inibitori della pompa protonica (per es.: omeprazolo, lansoprazolo, ..) per ridurre il rischio di queste complicanze. Questi farmaci hanno un vantaggio ulteriore nei pazienti con emocromatosi in quanto, riducendo la produzione di acido da parte della mucosa dello stomaco, riducono in parte l'assorbimento di ferro. Il gruppo dei "coxib" ha un effetto gastro-lesivo meno marcato. Gli eventi avversi a lungo termine dei NSAID comprendono ipertensione arteriosa e danno renale. Per questo il loro uso andrebbe limitato nei pazienti con ipertensione arteriosa che richiedano terapia, con patologia renale e negli anziani e, comunque, in generale, l'uso prolungato andrebbe proprio evitato. Idealmente andrebbe utilizzato solo per brevi periodi di tempo, per esempio durante una riacutizzazione del dolore articolare. Se assolutamente necessario un utilizzo protratto, il naproxene è quello con i minori eventi avversi a carico dell'apparato cardio-vascolare.

Gli NSAID ad uso topico (es.: Diclofenac 2% gel) hanno alcuni vantaggi. Se i sintomi riguardano solo poche articolazioni, la terapia può essere mirata solo su quelle. Il farmaco va usato con parsimonia e massaggiato sull'articolazione due o tre volte al giorno. L'azione del farmaco rimane prevalentemente a livello locale perché solo una piccola parte viene assorbita all'interno dell'organismo riducendo così il rischio di eventi avversi.

### Steroidi

Esempi di questa classe sono il prednisone, metilprednisolone, desametasone.

Nell'artropatia emocromatosica gli steroidi possono essere somministrati per via orale o per infiltrazione intra-articolare. Essi possono essere molto efficaci nel ridurre rigidità e dolore articolare di origine infiammatoria. L'iniezione intra-articolare può essere preferibile soprattutto se uno o due articolazioni sono coinvolte e particolarmente dolenti. Possono essere eseguite nelle piccole e nelle grandi articolazioni, con o senza guida ecografica, per iniettare lo steroide all'interno dell'articolazione. Non c'è limite di numero, ma per ragioni pratiche è preferibile limitare il trattamento a due o tre articolazioni per volta. Il sollievo dal dolore può durare per diversi mesi e l'infiltrazione



può essere ripetuta, ma non prima di 3-4 mesi. Noi raccomandiamo questo intervento come terapia di prima linea nei pazienti che hanno un sollievo dal dolore significativo e duraturo. Gli effetti collaterali degli steroidi iniettati sono rari ma possono includere la comparsa di un affossamento cutaneo dovuto a perdita di tessuto adiposo e lo schiarimento del colore della pelle nel sito di iniezione.

La somministrazione orale di steroidi a lungo termine non è consigliata perché gli eventi avversi superano i benefici (aumento di peso, aumentato rischio di infezioni, ipertensione arteriosa, iperglicemia e diabete, osteoporosi). Quindi, in caso di uso protratto, andranno utilizzate dosi molto ridotte.

### **Colchicina**

Questo farmaco è abitualmente utilizzato nel trattamento della gotta e della pseudogotta che sono caratterizzate dal rapido sviluppo di dolore intenso e gonfiore a carico di una o poche articolazioni contemporaneamente e che possono comparire nei pazienti con HC. La colchicina è usata, talvolta, nei pazienti con artropatia emocromatosica anche in assenza di questi episodi acuti. Viene somministrata in compresse fino ad un massimo di tre volte al giorno. IL principale evento avverso è la diarrea.

### **Antidolorifici**

Esempi di questa classe sono il paracetamolo, gli oppioidi (codeina, ossicodone), tramadolo. Possono essere di aiuto nel dolore meccanico, per esempio originato da un'articolazione danneggiata. Se hai dolori tutti i giorni, questi farmaci sono più efficaci se assunti con regolarità; possono però essere assunti meno frequentemente o al bisogno, se il dolore è intermittente. I principali eventi avversi sono stipsi, nausea e sonnolenza, specialmente se il farmaco viene utilizzato con continuità. Il paracetamolo è il farmaco più utilizzato e anche quello con minori eventi avversi. La dose massima è di 4 g al giorno, ma nei pazienti con danno epatico il dosaggio deve essere ridotto. Buprenorfina, fentanyl, morfina e ossicodone sono potenti oppiacei che devono essere utilizzati con cautela e solo in caso di sintomatologia dolorosa importante. Sonnolenza, stipsi e nausea sono gli eventi avversi principali, oltre al rischio di dipendenza. Buprenorfina e fentanyl possono essere somministrati per via transdermica con cerotti che possono essere applicati ovunque e da cui il farmaco viene rilasciato attraverso la cute. Possono essere cambiati ogni 3 o 7 giorni a seconda della tipologia.

### **Analgesici per il dolore neuropatico**

Esempi di questa classe di farmaci sono l'amitriptilina, pregabalin e gabapentin. Questi farmaci agiscono modificando la modalità con cui il cervello risponde alle percezioni sensoriali che arrivano dal corpo compreso muscoli e articolazioni. Il dolore cronico spesso conduce allo sviluppo di un fenomeno chiamato "sensibilizzazione", in cui le percezioni che arrivano dal corpo, come il movimento di un'articolazione o la semplice pressione, vengono interpretate dal cervello come più dolorose di quelle che dovrebbe essere. Questi farmaci agiscono modificando il modo con cui il cervello reagisce a queste sensazioni, riportando la percezione più simile a quella che dovrebbe



essere. Tutti questi farmaci sono approvati per l'utilizzo in altre condizioni come l'epilessia e la depressione. Pregabalin e gabapentin sono anche approvati per il dolore neuropatico mentre l'amitriptilina no, anche se risulta efficace in questo ambito. Generalmente si inizia con un basso dosaggio per aumentare poi gradualmente in funzione dell'efficacia. Questi farmaci non costituiscono un presidio di prima scelta come antidolorifici, ma possono essere di utilità nei pazienti che soffrono di dolore cronico che non risponde o risponde parzialmente agli altri antidolorifici. L'amitriptilina viene somministrata 2 ore prima di andare a letto al dosaggio iniziale di 10 mg e questo spesso aiuta a ripristinare un buon sonno notturno e riduce le parestesie (bruciore, formicolio) e il dolore tensivo muscolare e articolare incluso quello a livello del collo e della schiena. L'evento avverso principale è la sonnolenza e la secchezza delle fauci, ma se ben tollerato, il dosaggio può essere incrementato a 20 mg, 50 mg o oltre. Pregabalin va somministrato due volte al giorno, in genere iniziando con 25 mg per incrementare progressivamente fino a 150 mg x 2. Può essere molto efficace nel trattamento del dolore cronico, nell'alleviare la tensione muscolare e le parestesie (bruciore, formicolio). Gli eventi avversi comprendono sonnolenza e difficoltà di concentrazione. Gabapentin è simile al Pregabalin nell'efficacia, negli eventi avversi e nell'ampio intervallo di dosaggio utilizzabile.

Noi raccomandiamo che ciascuno di questi farmaci possa essere valutato nella sua efficacia nei pazienti, da solo o in varia combinazione a seconda della sintomatologia riferita e nel rispetto delle indicazioni e della pratica clinica del proprio paese. La scelta dei farmaci e dell'ordine di utilizzo deve essere supervisionata dal medico di medicina generale o un reumatologo. Le infiltrazioni di steroidi possono essere spesso la prima scelta nel caso siano interessate poche articolazioni, mentre gli anti-infiammatori o il paracetamolo sono più spesso la prima scelta in caso di coinvolgimento pluri-articolare. L'obiettivo è quello di raggiungere la migliore risposta incrociando le caratteristiche del paziente, la natura della sintomatologia dolorosa e gli eventi avversi dei diversi farmaci disponibili.

## **Chirurgia**

Gli interventi chirurgici che possono essere di utilità nell'artropatia emocromatosica comprendono la fusione articolare (artrodesi) o la protesi a seconda dei casi. L'artrodesi è più utilizzata per il polso e le articolazioni del piede (metatarsi), più raramente e in casi particolari per le anche. Questa procedura è efficace nel risolvere il dolore, ma dato che le articolazioni fuse diventano completamente rigide riducendone la funzionalità articolare, l'abilità manuale e la flessibilità del piede soprattutto nella stazione eretta e nel cammino su superfici irregolari o inclinate.

La protesi articolare è la strategia chirurgica più utilizzata per anche, ginocchia e spalle e meno comunemente per gomiti e caviglie. In genere, questi interventi hanno un'efficacia da discreta a eccellente nel controllo del dolore e nel ripristino della funzionalità articolare e le protesi dell'anca e del ginocchio mantengono una buona efficacia spesso per più di 10 anni.



Ci sono diversi possibili approcci per le articolazioni della mano dalla fusione del polso, alla rimozione dell'osso alla base del pollice (trapeziectomia), alla sostituzione delle articolazioni metacarpo-falangee (nocche).

La chirurgia non deve essere ritardata per la giovane età nel caso che il danno articolare sia così severo da causare un dolore tale da interferire in modo rilevante sulla vita quotidiana. In questi casi, in cui la qualità della tua vita è significativamente ridotta, si raccomanda la valutazione dei pro (benefici) e dei contro (rischi e tempi di recupero post-operatorio) con il chirurgo ortopedico piuttosto che insistere con gli interventi farmacologici e non-farmacologici descritti nei paragrafi precedenti. Generalmente, è necessario un certo tempo di recupero dopo l'intervento chirurgico e per ottenere il massimo beneficio è importante impegnarsi negli esercizi e terapie di riabilitazione guidati da un fisioterapista. Per ottenere i migliori risultati anche nel lungo termine è necessario continuare l'attività fisica necessaria per mantenere la forza muscolare e la funzionalità articolare come già descritto in precedenza nella sezione degli interventi non-farmacologici.

## **Conclusioni**

L'artropatia emocromatosica può determinare dolore e impotenza funzionale articolare in grado di incidere sulla qualità della vita di ogni giorno. Noi speriamo che queste informazioni possano essere di utilità per affrontare queste problematiche.

Il gruppo HARI si impegna per migliorare la cura dei pazienti con artropatia emocromatosica. Noi ci adoperiamo in tal senso attraverso l'educazione dei pazienti e dei medici, la ricerca dei meccanismi responsabili del danno articolare, la documentazione clinica per trasferire tutto questo impegno e queste informazioni in una migliore cura del paziente.



### **Bibliografia raccomandata di articoli scientifici per approfondimento:**

1. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary haemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3792-8.
2. Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Haemochromatosis: the bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 649-64.
3. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis is characterised by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 286-94.
4. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related haemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:393-9.
5. Richardson A, Prideaux A, Kiely PDW. Haemochromatosis: unexplained MCP or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests; findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol* 2016; doi 10.3109/03009742.2016.1155645

### **Il gruppo HARI**

Dr Axel Braner, Rheumatologist, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany  
Dr Barbara Butzeck, Patient Representative, HVD Germany, EFAPH France  
Dr Graeme Carroll, Rheumatologist, University of Notre Dame, Freemantle, Australia  
Dr Stephanie Finzel, Rheumatologist, University of Freiburg, Freiburg, Germany  
Prof. Pascal Guggenbuhl, Rheumatologist, Université Rennes, Rennes, France  
Dr Patrick Kiely, Rheumatologist, St George's Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK  
Prof. Henri Menard, Rheumatologist, McGill University, Montreal, Canada  
Dr Jochen Zwerina, Rheumatologist, Hanusch Hospital, Vienna, Austria

Questo documento è stato realizzato in collaborazione con:

