

COSA FARE DI FRONTE A UNA SOSPETTA ARTRITE INIZIALE?

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria sistemica che colpisce prevalentemente le articolazioni diartrodiali. Tale patologia colpisce circa l'1% della popolazione e risulta altamente invalidante, determinando una significativa modificazione della qualità della vita con compromissione delle capacità lavorative entro 10 anni dall'esordio dei primi sintomi in oltre il 50% dei pazienti¹.

Il concetto di artrite precoce, o *Early Arthritis* (EA), si è sviluppato in tempi relativamente recenti, soprattutto a causa della consapevolezza dell'oramai comprovata precocità nella maggioranza dei pazienti dei danni articolari irreversibili tipici dell'AR². Inoltre, l'evidenza che un approccio terapeutico precoce dei reumatismi infiammatori cronici risulti in grado di modificare, anche in maniera sostanziale, l'evoluzione e il decorso di queste malattie, ha contribuito a creare l'idea che esista un periodo "iniziale" di malattia particolarmente sensibile alla terapia³. Tale periodo iniziale rappresenta quindi una vera e propria *window of opportunity* per il clinico, in quanto durante tale periodo sembra possibile incidere in maniera più significativa sulla progressione della malattia⁴. Si parla, quindi, di artrite all'esordio o EA⁵.

Per definire le fasi iniziali di un processo infiammatorio articolare cronico sono state utilizzate numerose definizioni: *early arthritis*, *early inflammatory polyarthritis*, *early rheumatoid arthritis*. In quest'ultimo caso l'aggettivo "reumatoide" riveste notevole significato in quanto implica una ben precisa connotazione patologica.

Attualmente non è possibile definire l'EA basandosi su criteri biologici o sui meccanismi patogenetici che sottendono l'instaurarsi dei danni articolari, perciò si utilizza una definizione basata sul tempo intercorso dall'esordio dei sintomi; tale definizione è stata ottenuta da studi su ampie casistiche, ma ovviamente non sempre è applicabile al singolo paziente. L'iniziale limite temporale di 3 mesi per definire un'artrite in fase iniziale si è progressivamente dilatato a 6, anche se, secondo alcuni autori, può estendersi a 12 mesi.

In Tabella I sono elencati i criteri proposti da Emery et al. nel 2002 per la diagnosi di EA da utilizzare nella pratica clinica⁶.

Il clinico che si trova a fronteggiare una condizione di EA deve considerare la possibilità che si possa trattare di condizioni morbose diverse dall'artrite reumatoide (Tab. II). Alcune forme, come ad esempio le artriti post-virali (es. parvovirus B19), possono mimare un quadro poliartritico simmetrico del tutto simile a quello osservabile nell'artrite reumatoide, e addirittura soddisfare gli ormai obsoleti criteri classificativi del 1987 dell'*American College of Rheumatology* (Tab. III). In tali situazioni, solamente la cronicità del processo risulta dirimente.

È importante tenere anche in considerazione, soprattutto in soggetti giovani di sesso femminile, un possibile esordio poliarticolare di una connettivite sistemica. Nel percorso diagnostico di una EA giocano un ruolo fondamentale anche le metodiche di *imaging*.

La radiologia convenzionale rimane a tutt'oggi il *gold standard* di riferimento per la quantificazione del danno articolare e per la valutazione della sua eventuale progressione nel tempo. Va tenuto presente che nelle fasi iniziali della malattia la radiologia convenzionale risulta spesso negativa, ma può essere utile per escludere patologie non di pertinenza reumatologica.

L'ecografia articolare, soprattutto se eseguita con il Power-Doppler, è una metodica ottimale nell'individuazione precoce delle erosioni, anche non rilevabili con la radiologia convenzionale, e per ottenere informazioni sullo stato flogistico delle articolazioni⁷.

La risonanza magnetica nucleare, soprattutto se eseguita con mezzo di contrasto, infine, fornisce informazioni con elevata risoluzione spaziale e alta ri-

MATTEO COLINA, FRANCESCO TROTTA
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-
Universitaria "Sant'Anna", Ferrara

Matteo Colina
teocolina@libero.it

TABELLA I. Segni e sintomi precoci patognomici per la diagnosi di artrite reumatoide (da Emery, 2002, mod.)⁶.

≥ 3 articolazioni tumefatte
Coinvolgimento delle articolazioni MCF e MTF (segno della gronda positivo o Squeeze Test positivo)
Rigidità mattutina ≥ 30 minuti
Buona risposta ai FANS
MCF: articolazioni metacarpofalangee; MTF: articolazioni metatarsofalangee; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

soluzione di contrasto di tutte le strutture articolari e periarticolari⁸. Tale metodica, pur essendo ancora scarsamente accessibile e di difficile interpretazione, deve però essere considerata indispensabile nella valutazione di un paziente con EA.

Le *early inflammatory polyarthritis* possono evolvere secondo differenti modalità: in particolare, possono rimanere forme cosiddette indifferenziate nel 50% circa dei casi, divenire vere e proprie artriti reumatoide in una percentuale variabile dal 15 al 25% dei casi, mentre nel 25-35% la diagnosi può essere differente. Le poliartriti indifferenziate possono poi, a loro volta, risolversi spontaneamente oppure persistere, con la presenza o meno di caratteristiche erosive del tutto

analoghe a quelle osservabili nelle artriti reumatoide conclamate. Da quanto detto risulta evidente che il concetto stesso di diagnosi viene soppiantato da quello più importante di prognosi.

I parametri maggiormente connessi alla persistenza di malattia sembrano essere la durata stessa superiore a 6 mesi e la positività del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati (anti-CCP). Sembrano altresì importanti anche il sesso femminile, l'aumento degli indici aspecifici di flogosi e il numero delle articolazioni dolenti e/o tumefatte^{4,9}.

Il principale fattore predisponente allo sviluppo di erosioni articolari, invece, è rappresentato dalla presenza, al momento della diagnosi, di almeno un'erosione. Tale fattore, pur essendo altamente sensibile nella stratificazione prognostica dell'EA, non dovrebbe tuttavia essere incluso in quanto una corretta diagnosi andrebbe idealmente formulata prima di tale evenienza. Nel 2002 Visser et al. hanno condotto uno studio considerando 22 variabili, e hanno dimostrato che i fattori in grado di predire la persistenza e l'erosività dell'EA sono la durata di malattia ≥ 6 mesi, la flogosi di almeno 3 articolazioni, la positività del segno della gronda alle articolazioni metatarso-falangee, una rigidità mattutina ≥ 30 minuti e la positività del FR e degli anti-CCP (Tab. IV)¹⁰.

L'applicazione di tale modello potrebbe consentire di calcolare la probabilità nel paziente di una determi-

TABELLA II. Diagnosi differenziale di early arthritis.

ARTRITI INFIAMMATORIE	ARTRITI NON INFIAMMATORIE
Artrite reumatoide	Artrosi generalizzata
Artriti post-virali (parvo-virus, rosolia)	Fibromialgia
Artrite psoriasica	
Artrite reattiva (Reiter)	Connettivopatie
	Lupus sistemico eritematoso
Spondilite anchilosante	Sclerodermia
Artrite da enteropatia	Behçet
Polimialgia reumatica	Panarterite nodosa
	Connettivite indifferenziata
Artrite da sarcoidosi	
Gotta poliarticolare/pseudogotta	
Artrite settica	
	Altre
Encocardite batterica sub-acuta	Sindromi paraneoplastiche

TABELLA III. Criteri classificativi ACR (1987) (da Arnett et al., 1988, mod.)¹¹.

1. Rigidità mattutina (≥ 1 ora)
2. Artrite ≥ 3 articolazioni (MCF, IFP, polsi, gomiti, caviglie, MTF)
3. Artrite di almeno 1 articolazione della mano (polso, MCF, IFP)
4. Artrite simmetrica (bilaterale a carico della medesima area particolare)
5. Nodulari reumatoidi
6. Positività del fattore reumatoide (con metodo risultante positivo in < 5% dei controlli normali)
7. Modifiche radiologiche (erosioni)
MCF: articolazioni metacarpo-falangee; MTF: articolazioni metatarso-falangee; IFP: articolazioni interfalangee prossimali. N.B. Criteri 1, 2, 3, 4 presenti per almeno 6 settimane.

nata evoluzione in artrite autolimitante, artrite persistente non erosiva o artrite persistente erosiva, condizionando fortemente l'atteggiamento terapeutico più corretto.

In conclusione, l'EA rappresenta un notevole progresso in termini diagnostici, anche se la sua corretta interpretazione e gestione dovrebbero essere affidate a centri reumatologici altamente specializzati.

BIBLIOGRAFIA

¹ Pincus T, Callahan LF. *What is the natural history of rheumatoid arthritis?* Rheum Dis Clin North Am 1993;19:123-51.

² Strand V, Sharp V. *Radiographic data from recent randomized trials in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2003;48:21-34.

³ Quinn MA, Cox S. *The evidence for early intervention.* Rheum Dis Clin North Am 2005;31:575-89.

⁴ Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, et al. *Dating the "window of therapeutic opportunity" in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptoms onset.* J Rheumatol 2004;31:1686-92.

TABELLA IV. Criteri di Visser (da Visser et al., 2002, mod.)¹⁰.

Durata dei sintomi alla prima visita (≥ 6 settimane < 6 mesi)
Rigidità mattutina
Artrite ≥ 3 articolazioni "gronda" positiva alla MTF
Fattore reumatoide (IgM) positivo
Anticorpi anti-citrullina positivi
Erosioni mani e piedi
MTF: articolazioni metatarsofalangee.

⁵ Machold KP, Nell V, Stamm T, et al. *Early rheumatoid arthritis.* Curr Opin Rheumatol 2006;18:282-8.

⁶ Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. *Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide.* Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.

⁷ Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. *Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2004;50:1107-16.

⁸ Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. *Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination.* Ann Rheum Dis 2006;65:134-5.

⁹ Wolfe S. *The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease severity in the clinical.* Am J Med 1997;103:12-185.

¹⁰ Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. *How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis.* Arthritis Rheum 2002;46:357-65.

¹¹ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 1988;31:315-24.