

Gli esami in autoimmunologia nella diagnosi e nel monitoraggio dell'artrite reumatoide: il quesito del clinico

V. Riccieri, V. Germano

Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Università "La Sapienza", Roma

Riassunto

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune che colpisce le articolazioni dotate di membrana sinoviale, e predilige il sesso femminile nella 4^o-5^o decade di vita. Essa si presenta il più delle volte come una poliartrite simmetrica a carattere aggiuntivo ed erosivo, soprattutto delle piccole articolazioni di mani e piedi, la cui evoluzione comporta deformità articolari ed anchilosi. E' per questo una patologia fortemente invalidante, che determina un elevato grado di disabilità, soprattutto nelle sue forme aggressive.

Per questo sono necessarie indagini diagnostiche di laboratorio affidabili e attendibili che consentano di riconoscere precocemente la malattia, per poter intervenire prontamente sia sui sintomi che sulla progressione del danno.

Sebbene ancora oggi non esistano parametri di laboratorio specifici per l'AR, è fondamentale per il clinico essere in grado di utilizzare correttamente i diversi esami di laboratorio attualmente disponibili, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. Ed è quindi da una fattiva collaborazione con il medico di laboratorio, basata su corrette richieste ed altrettanto affidabili risposte, che potranno ottenersi i migliori risultati. Arrivare ad una rapida diagnosi di AR e ad un altrettanto pronto intervento terapeutico è fondamentale per poter modificare l'evoluzione della malattia e prevenire così il danno strutturale.

Summary

Autoantibodies testing in the diagnosis and follow up of rheumatoid arthritis: clinician's question

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of autoimmune origin, involving synovial joints, and preferring female gender in the 4th-5th decade of life. RA is mainly a symmetric erosive polyarthritis of the peripheral joints, such as hands and feet, that rapidly progresses leading to articular deformities and ankylosis.

Thus RA is to be considered a highly invalidating condition, with a high degree of disability, especially in its aggressive form.

Reliable laboratory investigations are thus necessary to early recognize RA, in order to rapidly starting effective treatments, able to act not only on signs and symptoms but also on the progression of the articular damage.

Although specific laboratory parameters for RA are still lacking, the clinician needs to be able to correctly use the actually available exams, mainly at the early stage of the disease. A useful cooperation with the laboratory staff, with correct questions and reliable answers, is mandatory to achieve a rapid diagnosis and to start an effective therapy, in order to try to modify the progression and outcome of RA and to prevent the structural damage.

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta e a patogenesi autoimmune, caratterizzata da una sinovite simmetrica ed erosiva, spesso associata a manifestazioni extra-articolari. E' l'artrite infiammatoria più comune, con una prevalenza compresa tra lo 0,3% e lo 1,5% della popolazione ed è quattro volte più frequente nel sesso femminile che in quello ma-

schile con un picco di incidenza nella 4a-5a decade di vita¹.

Tale patologia si presenta con un ampio spettro di manifestazioni cliniche che variano da forme articolari lievi ad altre più severe con flogosi e danno articolare gravi, accompagnati da sintomi extra-articolari quali noduli reumatoidi, pericardite, coinvolgimento polmonare, mono-neurite multipla, vasculite ed amiloidosi. Generalmente



Figura 1. Mani di paziente con artrite reumatoide all'esordio.

vengono coinvolte più articolazioni (in particolare delle mani e dei piedi) con distribuzione simmetrica (forma poliarticolare simmetrica) e/o più raramente una o poche articolazioni (forma mono-oligoarticolare). Meno frequente è l'esordio palindromico, caratterizzato da episodi di artrite della durata di 2 o 3 giorni, e quello simil-polimialgico tipico dell'età senile².

I sintomi caratteristici dell'AR sono: il dolore infiammatorio, la tumefazione e la rigidità articolare (Fig. 1). Il processo infiammatorio ha carattere erosivo e può portare alla distruzione dei capi ossei iuxtaarticolari con conseguenti deformità articolari ed anchilosi (Fig. 2). I diversi sintomi si manifestano gradualmente entro alcune settimane o mesi, ma in circa il 15% dei pazienti l'esordio può essere più rapido, da alcuni giorni a poche settimane, e la malattia può assumere caratteristiche di maggiore aggressività.

Per questo l'obiettivo principale delle terapie è la soppressione dei segni e sintomi di sinovite, la prevenzione del danno strutturale, il mantenimento della funzionalità e la riduzione della mortalità attraverso una diagnosi ed un intervento terapeutico precoci³.

E' quindi fondamentale poter disporre di parametri clinici, radiologici e di laboratorio affidabili, che siano nello stesso tempo altamente sensibili, ma anche sufficientemente specifici, sia ai fini diagnostici che per il monitoraggio della malattia e degli effetti delle terapie.

Attualmente per la diagnosi di AR possono essere utilizzati dei criteri classificativo-diagnostici, proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) (Tab. I)⁴, che però spesso non sono sufficienti per una diagnosi precoce, tappa fondamentale per un precoce trattamento.

Negli ultimi anni l'atteggiamento terapeutico nei confronti dell'AR è molto cambiato, e l'obiettivo è quello di cercare di raggiungere rapidamente la remissione della malattia, per controllarne i sintomi e prevenire così il danno strutturale. La qualità di vita del paziente con AR è infatti fortemente condizionata dall'impiego precoce e mirato di tutta una serie di misure terapeutiche di tipo medico, chirurgico e riabilitativo⁵.

Per questo sono attualmente disponibili dei nuovi farmaci, indicati soprattutto nelle forme di malattia più aggressive e severe, il cui uso è giustificato quando la diagnosi sia stata stabilita con ragionevole certezza. E' così fonda-

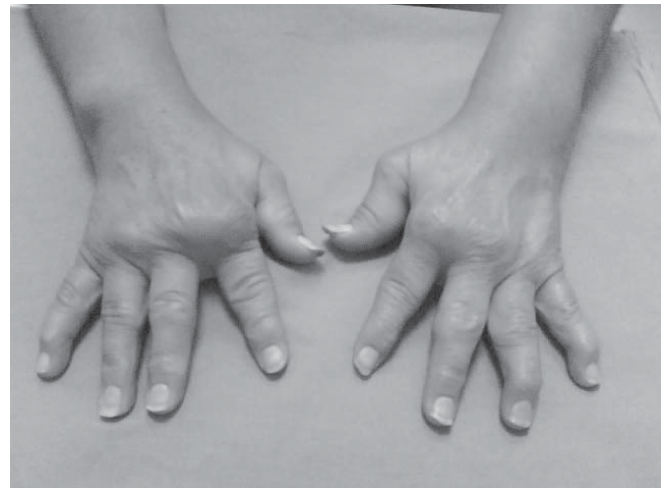


Figura 2. Mani di paziente con artrite reumatoide di lunga durata.

mentale instaurare un trattamento adeguato, a seconda della gravità del singolo caso, già precocemente, sia con terapia antinfiammatoria di tipo steroideo e/o non steroideo, che con i cosiddetti "farmaci di fondo". In seguito altrettanto precocemente possono essere utilizzati, anche in associazione con i precedenti, i nuovi farmaci biologici, quali anticorpi monoclonali o recettori solubili che agiscono inibendo singole citochine (il TNF α , l'IL-1, l'IL-6) o anche intere popolazioni cellulari (i linfociti B ad esempio) centrali nel meccanismo patogenetico dell'AR, che hanno dimostrato di poter controllare l'attività di malattia e di rallentare la distruzione articolare in modo efficace anche nelle forme precoci⁶.

Proprio per questo il clinico ha la necessità di poter arrivare in tempi brevi alla diagnosi di AR cosiddetta precoce (o "early"), con insorgenza di sintomi da meno di dodici-ventiquattro mesi.

L'applicazione dei criteri ACR in questi casi spesso fallisce nell'identificazione di molti pazienti, in quanto comprendono segni e sintomi presenti soprattutto nelle fasi già progredite di malattia. Sono stati di recente proposti dei criteri di sospetto clinico, quali la tumefazione di tre o più articolazioni, il coinvolgimento delle metatarsofalangee (MTF) e metacarpofalangee (MCF), la rigidità mattutina maggiore di trenta minuti. La diagnosi di AR deve però essere supportata da ulteriori parametri quali: la cronicità, l'alterazione degli indici di flogosi, la positività non solo per il fattore reumatoide (FR) ma anche per gli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) e, infine, la presenza di alterazioni, quali sinovite e/o erosioni⁷.

Visser et al. hanno identificato un gruppo di criteri diagnostici in grado di discriminare, proprio in una fase precoce di malattia, i casi più aggressivi, considerando 7 variabili (Tab. II)⁸. Questi parametri avrebbero un elevato valore predittivo e costituiscono una base per la formulazione di decisioni terapeutiche in una fase precoce della malattia. Consentirebbero quindi di sfruttare un periodo, detto "window of opportunity" o finestra di opportunità, in cui è stata dimostrata la possibilità di una maggiore efficacia terapeutica, e quindi con una buona probabilità di ottenere la remissione della malattia.

Da quanto detto finora, risulta chiaro come la diagnostica di laboratorio possa essere estremamente utile nelle fasi

Tabella I. Criteri classificativi per l'Artrite Reumatoide dell'American College of Rheumatology (ACR)*.

rigidità mattutina della durata di almeno un'ora
 tumefazione (artrite) di 3 o più articolazioni (osservata dal medico)
 tumefazione (artrite) delle IFP, delle MCF e dei polsi
 tumefazione (artrite) simmetrica
 presenza di noduli reumatoidi
 positività per il FR (di tipo IgM)
 erosioni e/o osteoporosi articolari di mani e/o polsi (radiologiche).

*Per la diagnosi devono essere presenti almeno 4 criteri. I primi 4 devono persistere per almeno 6 settimane.

precoci di malattia, e come, proprio per arrivare precocemente ad una diagnosi di certezza, ci sia la necessità di test affidabili che permettano al clinico di orientarsi rapidamente e con un buon margine di sicurezza⁹.

E' chiaro che, essendo l'AR una patologia infiammatoria cronica, in fase attiva sono quasi sempre aumentati gli indici aspecifici di flogosi quali: VES, proteina C reattiva (PCR), ferritina, transferrina, piastrine, aptoglobina, con frequente riscontro di anemia normocromica normocitica. Tutti questi parametri però, proprio perché aspecifici, consentono solo un orientamento iniziale.

Diverso valore va dato a tutti quegli esami di autoimmunologia, più specifici, che possono, se correttamente utilizzati, fornire un apporto sostanziale al sospetto clinico.

Tra questi intendiamo innanzitutto la ricerca del FR, presente nel 70-80% dei pazienti con AR, anche se non considerabile specifico della malattia in quanto può essere ritrovato in altre malattie autoimmuni, o infettive, o linfoproliferative e in una piccola percentuale di soggetti sani. Peraltro questo autoanticorpo correlerebbe con l'attività di malattia e con la prognosi.

Sono poi ricercabili in questi pazienti gli anticorpi anti-CCP, a più alta specificità rispetto ai FR, che si sono dimostrati molto utili da un punto di vista prognostico, nella valutazione ad esempio della progressione del danno articolare, nonché nella capacità di discriminare tra le artriti indifferenziate che evolveranno in artrite reumatoide, esibendo un valore predittivo di grande utilità clinica.

Tra le diverse problematiche che il clinico può e deve sottoporre al medico di laboratorio sono sicuramente da considerare i seguenti punti:

- 1) Quali siano i parametri utilizzabili per la diagnosi precoce (entro 6 mesi dall'esordio) di AR.
- 2) Quali indagini consentono di orientarsi nelle forme di AR ad esordio atipico (mono, oligoarticolari; simipolimalgiche; palindromiche) e in quelle forme sovrapposte ad altre connettiviti sistemiche.
- 3) Cosa fare in quei casi di AR in cui gli indici di flogosi risultino nei limiti della norma.
- 4) Possibilità di indagare gli aspetti locali della malattia, ad esempio con l'esame del liquido sinoviale, pro e contro.
- 5) Disponibilità di indagini di laboratorio in grado di supportare il follow up dei pazienti e soprattutto di monitorizzare validamente l'efficacia o meno dei trattamenti intrapresi.

Tabella II. Modello diagnostico predittivo di artrite reumatoide aggressiva.

- 1) Durata dei sintomi (dall'insorgenza alla prima visita)
- 2) Rigidità mattutina di almeno un'ora
- 3) Artrite di almeno 3 articolazioni
- 4) Dolorabilità alle articolazioni MTF bilateralmente (gronda positiva)
- 5) Positività per il Fattore Reumatoide
- 6) Positività per gli anticorpi anti-CCP
- 7) Presenza di erosioni radiologicamente evidenti alle mani e/o ai piedi

Più in generale, quello che il clinico, in questo caso lo specialista reumatologo, chiede al medico di laboratorio davanti ad un paziente con AR, certa o sospetta che sia, è di fornirgli risposte affidabili, riproducibili e dirimenti. Ma soprattutto, se da una parte è necessario eseguire precocemente le opportune indagini, è altrettanto importante che gli accertamenti di laboratorio siano quanto più sensibili e specifici proprio nelle fasi iniziali della malattia.

Tutto questo può sembrare scarsamente applicabile nel breve termine, ma è proprio con l'utilizzazione di tutti i nuovi mezzi disponibili e di quelli che verranno in futuro, che sarà possibile arrivare ad una rapida diagnosi di AR e quindi ad un'altrettanto pronto intervento terapeutico che permetta, come già sottolineato, di modificare l'evoluzione naturale della malattia di prevenire il danno strutturale ad essa connesso.

Bibliografia

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 996-1042.
2. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 1043-78.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
5. Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in rheumatoid arthritis. An urgent need. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:621-4.
6. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167-79.
7. 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.
8. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best practice & Research Clin Rheum 2005; 19: 55-72.
9. Valesini G, Riccieri V, Bizzaro N. L'artrite reumatoide. In: Tozzoli R, Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, eds. *Il laboratorio nelle malattie reumatiche autoimmuni*. Bologna: Società Editrice Esculapio; 2007. p. 413-29.