

LE SPONDILOARTRITI

Diagnostica

ANTONIO SPADARO

Professore Associato di Reumatologia, Università di Roma "La Sapienza"

Le spondiloartriti (SpA) comprendono un gruppo di malattie di interesse reumatologico caratterizzate da comuni aspetti clinici come la presenza di un'artrite infiammatoria asimmetrica, di un interessamento delle articolazioni sacroiliache, di manifestazioni extra-articolari (cutanee, oculari, mucose) o di una familiarità per psoriasi, sacroileite, spondilite, uveite o enterite. Le SpA sono definite sieronegative per l'assenza del fattore reumatoide. Le malattie che fanno parte delle SpA o entesoartriti, secondo la classificazione della Società Italiana di Reumatologia, sono riportate nella Tabella I ¹.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

In passato, gli studi sulle SpA sono stati ostacolati dalla mancanza di adeguati criteri di classificazione. I criteri

TABELLA I
Classificazione delle "malattie osteoarticolari e dei tessuti connettivi (malattie reumatiche)" ¹.

SPONDILOARTRITI, ENTESOARTRITI
SPONDILITE ANCHILOSANTE
ARTRITE PSORIASICA
SPONDILO-ENTESOARTRITI ENTEROPATICHE
<ul style="list-style-type: none">Artrite della colite ulcerosaArtrite del morbo di Crohn
SPONDILO-ENTESOARTRITI REATTIVE
<ul style="list-style-type: none">Sindrome di ReiterAltre artriti reattive HLA-B27 correlate
SINDROME SAPHO (SINOVITE, ACNE, PUSTOLOSI PALMO PLANTARE, IPEROSTOSI, OSTEITE)
SPONDILO-ENTESOARTRITI INDIFFERENZIATE
<ul style="list-style-type: none">Entesiti B27 positiveUveiti B27 positiveArtrite psoriasica sine psoriasiEntesite e dattilite psoriasicaSpondiloartriti a esordio tardivo con edema improntabile

TABELLA II
Criteri di classificazione ESSG ².

CRITERI MAGGIORI:

- Dolore flogistico rachideo (di durata > 3 mesi e insorto in età < 45 anni)
o
- sinovite (asimmetrica o prevalente agli arti inferiori)

E PRESENZA DI ALMENO UNO DEI SEGUENTI CRITERI MINORI:

- familiarità della malattia (SA, psoriasi, uveite, artrite reattiva, malattie infiammatorie croniche intestinali)
- psoriasi (pregressa o presente diagnosticata da un medico)
- malattia infiammatoria cronica intestinale (pregressa o presente diagnosticata da un medico e confermata con Rx o endoscopia)
- dolore alternante a sede glutea
- uretrite o cervicite (non-gonococcica) o diarrea acute (entro un mese dall'insorgenza dell'artrite)
- entesite (passata o presente a livello del tendine d'Achille o del tendine plantare)
- sacroileite (grado 2 bilaterale o ≥ 3 anche monolaterale)

European Spondyloarthrathy Study Group (ESSG) ² (Tab. II) hanno permesso di rilevare una prevalenza totale più alta rispetto al passato, ma possono presentare dei limiti soprattutto nelle forme iniziali (< 1 anno), dove la sensibilità scende dall'87% al 67%, mentre la specificità sale dall'87% al 93%, o nelle SpA lievi o caratterizzate da una singola manifestazione. La prevalenza e l'incidenza delle differenti forme di SpA in differenti paesi europei ed extra-europei sono riportate nella Tabella III ³. In Italia (nella regione Marche) è stata riportata una prevalenza di circa l'1% per le SpA, tra le quali l'artrite psoriasica (AP) risulta la più frequente (0,42%) ⁴.

ASPETTI EZIOPATOGENETICI

L'ipotesi eziopatogenetica attualmente ritenuta più valida è che le SpA siano patologie autoimmuni dovute alla cross-reattività tra costituenti batterici e sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*), in particolare l'HLA-B27 per le forme cliniche a prevalente interessamento

TABELLA III
Prevalenza e incidenza delle differenti forme di SpA.

	PREVALENZA	INCIDENZA
SPONDILITE ANCHILOSANTE	0,87% (Germania) 0,067% (Olanda) 0,197% (USA) 0,15% (Finlandia) 0,08% (Francia)	0,007% (1935-1989) 0,006% (1995)
ARTRITE PSORIASICA	0,29% (Germania) 0,1% (USA) 0,19% (Francia)	0,006% (USA) 0,006% (Finlandia)
ARTRITI REATTIVE	Rare (Germania), sottostimata variabile	
ARTRITI ENTEROPATICHE	18% delle malattie infiammatorie croniche intestinali	
SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE	0,67% (Germania)	
SPONDILOARTRITI	1,9% (Germania) 2,5% (Alaska)	

assiale. Le cause dell'associazione dell'HLA-B27 con la spondilite anchilosante (SA) e con le altre SpA sono ancora sconosciute, e questa specificità sierologica viene riferita a un numero progressivamente crescente di alleli che presentano una prevalenza etnica o razziale molto variabile nei diversi paesi. Sono stati riconosciuti 20 sottotipi dell'HLA-B27, indicati con le sigle comprese tra HLA-B*2701 e HLA-B*2720, e per la maggior parte di essi è stata definita la sequenza aminoacidica. Non tutti i sottotipi predispongono allo stesso modo per la SA nelle diverse popolazioni: i sottotipi B*2702 e B*2705 sono quelli maggiormente diffusi nel mondo e maggiormente predisponenti, mentre l'HLA-B*2706 e l'HLA-B*2709 non si associano alla SA. Verosimilmente esiste una gerarchia delle diverse specificità HLA-B27 per la suscettibilità alla malattia ⁵.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

Il tratto istopatologico caratteristico delle SpA è l'entesite, ovvero l'interessamento flogistico delle inserzioni tendinee, fibrose e fibrocartilaginee. Tuttavia non sempre, nelle diverse sedi interessate, l'impegno entesitico è la manifestazione patologica d'esordio. Infatti, a livello delle articolazioni sacroiliache, l'evidenza istologica di un'entesite non è l'alterazione più precoce e prevalente. La sinovite e le alterazioni dell'osso subcondrale spiegano meglio le lesioni distruttive della cartilagine e delle epifisi ossee. Successivamente, per un processo produttivo che in sequenza determina la metaplasia cartilaginea, l'ossificazione endocondrale, la fibrosi e la neoformazione di osso spugnoso, si determina l'anchilosi ⁵.

ASPETTI CLINICI

Il quadro clinico è caratterizzato da manifestazioni scheletriche (spondilite, sacroileite, entesiti e artriti periferiche) ed extra-scheletriche (sistemiche, oculari, cardiache, polmonari, neurologiche, enteriche, renali).

Nell'interessamento spondilite è di fondamentale importanza il riconoscimento del dolore rachideo di origine infiammatoria (esordio insidioso, persistente da più di tre mesi con prolungata rigidità mattutina, che migliora con l'esercizio ma non con il riposo). L'impegno del rachide dorsale e delle articolazioni della gabbia toracica (costo-vertebrali, sterno-costali, manubrio-sternale o sterno-clavicolar) può essere responsabile di un dolore toracico che mima un'angina atipica o una pericardite. Un segno precoce all'esame obiettivo è la perdita della lordosi lombare con limitazione dei movimenti sul piano sagittale e frontale, mentre la cifosi dorsale, l'inversione della lordosi cervicale, la riduzione dell'espansione toracica con respiro diaframmatico e distensione addominale, sono espressioni tardive della malattia. Ne consegue che anche i classici segni semeiologici utilizzati nella SA (ad es. segno della freccia, distanza trago-muro, distanza mento-sterno) sono di scarso aiuto nelle fasi precoci.

Sempre nelle fasi tardive delle SpA possono presentarsi complicanze come le spondilodisciti, le fratture secondarie e la sublussazione atlo-epistrofea. Una spondilodiscite, che consiste nel crollo di un disco intervertebrale associato a fenomeni erosivi da osteite dei piatti vertebrali, può essere asintomatica o presentarsi con dolore trafittivo al rachide, accentuato dal movimento. È controverso se la discite rappresenti un processo infiammatorio dovuto alla spondilite o la conseguenza di una frattura

della colonna osteoporotica in corso di spondilite. Infatti, nella SA la colonna è rigida ma anche osteoporotica, e si frattura come un osso lungo con rima trasversale. Le fratture sono più frequenti a livello cervicale e dorsale; vanno sospettate in caso di dolore vertebrale in sedi prima silenti, durante particolari movimenti, in pazienti con anchilosi e osteoporosi. Le sublussazioni cervicali (atlanto-epistrofee, atlanto-occipitale o subassiali) sono dovute all'instabilità conseguente al processo infiammatorio. Le sublussazioni del dente dell'epistrofeo possono essere dovute a un processo sia sinoviteo sia entesitico. L'impegno clinico non è frequente ed è caratterizzato da un esordio insidioso con dolore nucale o cervicale con possibili segni di compressione midollare.

Una manifestazione caratteristica delle SpA è la sacroileite caratterizzata clinicamente dal dolore in sede glutea, a volte a carattere alternante, con possibile estensione alla faccia posteriore della coscia, al cavo popliteo senza superare la metà prossimale del polpaccio. Questo quadro clinico è noto come "sciatica mozza", ma nonostante il termine non è ricollegabile ad alcuna patologia del nervo sciatico. L'interessamento delle sincondrosi sacroiliache può essere evidenziato semeiologicamente con la pressione diretta o con segni dinamici diretti o indiretti per sollecitare l'articolazione. Se due o più di queste manovre evocano dolore, è altamente possibile che sia presente una sacroileite. Questi segni possono essere assenti a causa dei robusti legamenti che limitano il movimento, oppure nelle fasi tardive quando la flogosi è sostituita dalla fibrosi e dall'anchilosi.

Sempre a livello del bacino è caratteristico delle SpA il coinvolgimento della sinfisi pubica e il coinvolgimento entesitico a livello delle creste iliache, delle branche ischiopubiche e dei trocanteri.

L'entesite, oltre che a livello assiale e del bacino, può interessare lo scheletro periferico e in particolare l'inserzione calcaneare della fascia plantare o del tendine di Achille, sedi peraltro che sono considerate tra i criteri di classificazione delle SpA ².

Un altro aspetto clinico delle SpA è la presenza di artriti periferiche che hanno un carattere asimmetrico e colpiscono prevalentemente gli arti inferiori. Nell'AP l'impegno artrite delle articolazioni periferiche può presentarsi come un'oligoartrite asimmetrica, un'artrite con interessamento predominante delle articolazioni interfalangee distali, una forma mutilante (dita a canocchiale) o una poliartrite simil-reumatoide. Tipica dell'AP, ma riscontrabile anche in altre SpA come le artriti reattive o enteropatiche, è la dattilite, definita come una tumefazione uniforme di un dito (dito a salsicciotto) a livello delle mani o dei piedi.

Le manifestazioni extra-scheletriche sono proteiformi, ma tra queste alcune sono estremamente utili nel guidare il corretto riconoscimento di una SpA:

- la psoriasi, che in genere compare prima dell'artrite (nel 15% dei casi è contemporanea e nel 10-15% è successiva);

- le ulcere orali nelle SpA reattive o enteropatiche;
- l'impegno oculare (uveite, congiuntivite, episclerite o sclerite), che può essere la chiave per la diagnosi di SpA precedentemente non diagnosticate. È opportuno ricordare che un *subset* di pazienti con uveite anteriore acuta con solo sintomi oculari e HLA-B27+ può essere incluso nello spettro delle SpA indifferenziate (Tab. I);
- la presenza del morbo di Crohn, della rettocolite ulcerosa o dell'interessamento intestinale nelle artriti reattive enteropatiche;
- l'interessamento urogenitale in corso delle artriti reattive che in genere precede di 1-3 settimane l'inizio dei sintomi articolari.

Altre manifestazioni extra-scheletriche come l'impegno polmonare (dovuto ad anomalie della gabbia toracica o ad alterazioni del parenchima) o cardiaco (aortite, insufficienze valvolari) sono in genere tardive. Più rare le manifestazioni neurologiche o renali.

ITER DIAGNOSTICO

Di fronte a questi quadri clinici complessi e di difficile inquadramento, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, è di fondamentale importanza avviare il paziente verso un corretto iter clinico-assistenziale. Da questo punto di vista il Medico di Medicina Generale ha un ruolo fondamentale per una valutazione di primo livello e la diagnosi precoce delle SpA si fonda essenzialmente sulla capacità clinica di riconoscere il dolore infiammatorio, a livello sia del rachide sia delle articolazioni periferiche, e di inquadrare correttamente le manifestazioni extra-scheletriche. Successivamente, l'approfondimento diagnostico in collaborazione con lo specialista permetterà di diagnosticare il tipo di SpA e di avviare il paziente alla terapia più idonea, che comprende interventi di tipo farmacologico e non.

Nell'ambito delle indagini di laboratorio è necessario ricercare l'eventuale presenza di segni sistemici di flogosi. Nella SA la VES (velocità di eritrosedimentazione) è elevata nell'80% dei casi in fase precoce, con ritorno alla normalità nelle fasi tardive. VES e proteina C reattiva correlano più con l'interessamento periferico rispetto a quello assiale, e nella SA la normalità di questi indici non esclude la presenza di malattia attiva.

Nonostante l'importanza del sistema HLA nella patogenesi delle SpA, la ricerca dell'HLA-B27 dovrebbe essere riservata a quelle forme in cui la diagnosi è incerta, considerando che la sua positività non permette di distinguere una SA dalle altre SpA e che la sua tipizzazione a scopo preventivo è inutile.

Un altro aspetto caratteristico delle SpA è la sieronegatività per il fattore reumatoide. In presenza di versamento articolare l'analisi del liquido sinoviale evidenzierà caratteristiche di tipo infiammatorio. Infine nelle SpA reattive sarà necessario cercare di identifica-

TABELLA IV
Stadiazione della sacroileite nella SA in accordo con i criteri di New York.

GRADO 0	<i>Normale</i>	margini e rima normali
GRADO 1	<i>Sospetta</i>	perdita di definizione della rima
GRADO 2	Sacroileite <i>minima</i>	sclerosi e erosioni iniziali
GRADO 3	Sacroileite <i>moderata</i>	sclerosi bilaterale, erosioni e riduzione della rima
GRADO 4	<i>Anchilosi</i>	scomparsa della rima per fusione completa

re il microrganismo responsabile dell'artrite mediante accertamenti che possono comprendere tamponi uretrali, coproculture, dosaggio degli anticorpi specifici (ad es. anti *Chlamydia*).

Nell'ambito delle tecniche di *imaging* l'esame radiografico della colonna, del bacino e delle sedi articolari periferiche interessate è lo strumento comunemente usato nell'iter diagnostico delle SpA. Caratteristico è l'interessamento radiologico delle articolazioni sacroiliache, che possono essere stadiate in accordo con i criteri di New York (Tab. IV) ⁶. Nella SA i primi segni radiologici a livello del rachide sono le alterazioni dei corpi vertebrali (squadatura, erosioni dell'angolo vertebrale anteriore con successiva radio-opacità) seguiti dalla formazione dei sindesmofiti marginali, dall'anchilosi delle articolazioni interapofisarie e dall'ossificazione dei legamenti interspinosi fino a configurare il classico aspetto a canna di bambù. L'esame Rx permette altresì di evidenziare le eventuali alterazioni erosive periferiche, spesso associate a neoapposizione ossea, e i segni di coinvolgimento entesitico.

Nelle fasi iniziali delle SpA, prima della comparsa delle alterazioni radiografiche, la risonanza magnetica potrebbe essere utile per dimostrare la presenza di infiammazione attiva a livello delle articolazioni sacroiliache e/o vertebrali. In queste sedi la tomografia assiale computerizzata dovrebbe essere riservata come integrazione dell'esame Rx nei casi di dubbia interpretazione. La scintigrafia scheletrica, sebbene rappresenti uno strumento in grado di evidenziare una condizione infiammatoria, non aggiunge elementi utili da un punto di vista diagnostico, considerando che la scintigrafia è caratterizzata da una bassa sensibilità e specificità nel sospetto di una SpA. L'ecografia articolare è sicuramente una metodica utile per la valutazione dell'interessamento artritico ed entesitico periferico.

TERAPIA

L'approccio farmacologico si fonda sull'uso di farmaci antinfiammatori (non steroidei, cortisonici) e di farmaci che possano modificare il decorso naturale della malattia (methotrexate, leflunomide, salazopirina, antimalarici di sintesi, ciclosporina). Tuttavia la scelta del farmaco

e delle sue modalità di somministrazione sono condizionate dal tipo di SpA e la sua prevalente espressione clinica (assiale o periferica). Attualmente la definizione del ruolo chiave del *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-alfa nella patogenesi, non solo dell'artrite reumatoide ma anche delle SpA, ha profondamente modificato le strategie terapeutiche. Infatti sono disponibili farmaci in grado di bloccare il TNF-alfa, mediante un recettore solubile (etanercept) o un anticorpo monoclonale (infliximab, adalimumab), che hanno come indicazione, oltre l'artrite reumatoide, anche la SA e l'AP. L'introduzione di questi trattamenti definiti "biologici" ha rappresentato una rivoluzione terapeutica e ha sollevato importanti interrogativi riguardo quando, come e per quanto trattare questi pazienti. A tal proposito sono state elaborate apposite raccomandazioni a livello sia italiano sia internazionale per una corretta gestione del paziente con SA ⁷ e AP ⁸.

Bibliografia

- 1 Società Italiana di Reumatologia. *Classificazione delle malattie reumatiche SIR*. Reumatismo 1999;51:4-12.
- 2 Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
- 3 Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. *Seronegative spondyloarthritides*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:723-39.
- 4 De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. *Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study*. Scand J Rheumatol 2007;36:14-21.
- 5 Taccari E, Spadaro A. *Reumatologia*. In: Negri M, ed. *Recentia in Medicina. Progressi II. Fisiopatologia e clinica diagnostica - Farmacoterapia*. Torino: UTET 2005: 913-43.
- 6 van der Linden S, van der Heijde D. *Ankylosing spondylitis*. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge C, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company 2001: 1039-53.
- 7 Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al.; "ASessment in AS" international working group; European League Against Rheumatism. *ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52.
- 8 Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, et al.; Italian Society for Rheumatology. *Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis*. Clin Exp Rheumatol 2006;24:70-8.

KEY MESSAGES

- Le SpA sono patologie autoimmuni dovute alla cross-reattività tra costituenti batterici e sistema HLA, in particolare l'HLA-B27, che hanno come tratto istopatologico caratteristico l'entesite.
- Il quadro clinico è caratterizzato da manifestazioni scheletriche (spondilite, sacroileite, entesiti e artriti periferiche) e extra-scheletriche (sistemiche, muco-cutanee, oculari, cardiache, polmonari, neurologiche, enteriche, renali e urogenitali).
- La diagnosi precoce delle SpA si fonda essenzialmente sulla capacità clinica di riconoscere il dolore infiammatorio e di inquadrare correttamente le manifestazioni extra-scheletriche. Successivamente l'approfondimento diagnostico in collaborazione con lo specialista permetterà di diagnosticare il tipo di SpA e di avviare il paziente alla terapia più idonea.
- Attualmente la definizione del ruolo chiave del TNF-alfa nella patogenesi delle SpA ha profondamente modificato le strategie terapeutiche. Infatti sono disponibili farmaci in grado di bloccare il TNF-alfa, mediante un recettore solubile (etanercept) o un anticorpo monoclonale (infliximab, adalimumab), che hanno come indicazione il trattamento della SA (spondilite anchilosante) e dell'AP (artrite psoriasica).

