

Su un caso di artrite reumatoide diagnosticata in fase precoce (*Early Rheumatoid Arthritis*)

Fabrizio Cantini

Direttore, Il U.O. Medicina-Reumatologia, Ospedale di Prato

Caso clinico

Nel marzo 2005 una paziente di 34 anni, in precedenza sana, fu inviata a visita specialistica dal proprio Medico di Medicina Generale (MMG) nel sospetto clinico di artrite reumatoide (AR). La paziente si era rivolta al curante per la comparsa da circa 1 mese di dolore e tumefazione a carico delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali di entrambe le mani, delle ginocchia e caviglie. Nella lettera di invio il MMG aveva sottolineato gli elementi di sospetto diagnostico per una AR, identificabili con termine inglese come "red flags" (Tab. I). Correttamente il MMG aveva prescritto terapia sintomatica con FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) a dose piena con parziale risposta clinica.

Giunta alla nostra osservazione, non potevamo che confermare il quadro di poliartrite simmetrica altamente suggestiva per una AR in fase iniziale. Gli esami di laboratorio confermarono l'aumento degli indici di flogosi con VES (velocità di eritrosedimentazione) 58 mm/h, PCR (proteina C reattiva) 5,1 mg/dl e positività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-CCP (anti-peptide citrullinato ciclico). La radiografia delle mani evidenziava osteoporosi iuxta-

articolare in assenza di erosioni. La diagnosi di AR fu pertanto confermata e in accordo con le raccomandazioni internazionali per il trattamento della *early arthritis* fu prescritta terapia con cortisone a basso dosaggio (metilprednisolone 8 mg/die per 10 giorni e poi 4 mg/die) e methotrexate (MTX) alla dose di 10 mg/settimana/im¹.

Alla visita di controllo successiva programmata dopo 2 mesi era stato possibile apprezzare il notevole miglioramento clinico con presenza di dolore, ma non tumefazione, a carico delle articolazioni delle mani precedentemente coinvolte e riduzione della VES a 24 mm/h e della PCR a 1 mg/dl. Fu pertanto sospeso lo steroide e mantenuta la terapia con MTX, peraltro ottimamente tollerata. Il grado di remissione clinica ottenuto si mantenne nel corso delle visite di controllo successive programmate ogni 2 mesi. Al termine del primo anno di terapia fu effettuato un controllo radiografico delle mani, ginocchia e piedi che evidenziò, quale segno di progressione di malattia, la comparsa di erosioni articolari a carico delle ossa del carpo (Fig. 1).

Pertanto, dopo l'opportuno screening per pregressa infezione tubercolare, nel mese di aprile 2006 fu istituita terapia con etanercept (Enbrel[®]) 50 mg/settimana/sc in associazione con il MTX.

TABELLA I.
Red flags per la diagnosi precoce di AR redatte dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) nel 2004 (con modifiche personali).

Red flag 1 = 3 o più sedi articolari tumefatte
Red flag 2 = Compromissione delle metacarpofalangee e/o delle metatarsofalangee
Red flag 3 = Rigidità articolare mattutina ≥ 30 minuti
Red flag 4 = Cronologia infiammatoria del dolore (presente a riposo e migliora con il movimento)
Red flag 5 = Simmetria dell'interessamento articolare
Red flag 6 = Presenza dei segni di flogosi classici all'esame obiettivo
Red flag 7 = Indici di flogosi (VES, PCR) aumentati

Le Red flags 4-7 sono state da noi aggiunte rispetto a quelle proposte dalla SIR. Sono segni clinici facilmente rilevabili e che contribuiscono fortemente a selezionare pazienti con AR.



Figura 1

AR precoce: comparsa lesioni erosive del carpo dopo 1 anno di terapia con MTX.

Nel corso delle visite successive fu possibile accertare la remissione completa di malattia con assenza di sedi articolari tumefatte e/o dolenti e normalizzazione di VES e PCR. La risposta clinica si è mantenuta nel tempo e non si sono verificati effetti collaterali di rilievo o aventi avversi. Nel mese di settembre 2008, a distanza di oltre 2 anni dal controllo precedente, è stata ripetuta radiografia delle mani che ha permesso di escludere la comparsa di nuove erosioni, quale segno di arresto di progressione di malattia.

Riflessioni suggerite dal caso clinico

Il caso clinico in questione permette alcune riflessioni che possono essere sintetizzate nei seguenti punti:

- a. importanza della diagnosi precoce di AR e ruolo fondamentale del MMG;
- b. tempi di attesa limitati a pochi giorni per la visita specialistica reumatologica;
- c. ruolo della terapia con MTX;
- d. ruolo decisivo della terapia biologica con anti-TNF nell'arrestare la progressione di malattia.

a. L'AR è un reumatismo cronico caratterizzato da interessamento flogistico della sinovia articolare con progressivo danno alla cartilagine articolare e all'osso sottostante. Il danno articolare, diretta conseguenza del processo flogistico sinoviale, correla direttamente con la perdita di funzione e l'affermarsi delle deformità. Ne risulta pertanto che la valutazione del danno radiologico in termini di comparsa di nuove erosioni rappresenta una buona misura di risultato per la valutazione dell'efficacia della terapia. In sintesi la terapia ottimale, attraverso il controllo del processo infiammatorio, deve permettere l'arresto della progressione del danno radiologico. Le erosioni articolari compaiono in fase precoce di malattia: circa il 90% dei pazienti sviluppa erosioni entro i primi 2 anni di malattia e il processo erosivo si afferma con significativa maggiore rapidità nel corso del primo anno². Queste evidenze hanno spinto ad assumere un atteggiamento terapeutico aggressivo fin dalle prime fasi di malattia.

Queste considerazioni lasciano intuire quanto la diagnosi precoce di AR assuma particolare importanza e quanto sia fondamentale in questo senso il ruolo svolto dal MMG. Egli infatti, nella stragrande maggioranza dei casi, valuta il paziente all'esordio della malattia ed è decisivo per l'avvio del paziente a un percorso diagnostico-terapeutico appropriato. La situazione ottimale è quella capitata nel caso clinico descritto: il MMG aveva identificato i sintomi e i segni clinici (*red flags*) che lasciavano sospettare una AR e predisponendo un corretto invio del paziente allo specialista appropriato, realizzando così la situazione più favorevole per un efficace intervento terapeutico.

- b. Dall'altro lato occorre che le strutture specialistiche reumatologiche siano organizzate in modo adeguato per dare una pronta risposta all'esigenza del MMG. Occorre cioè che il paziente sia visitato in tempi rapidi, non superiori a qualche giorno di attesa. Ciò può realizzarsi in vari modi, quali l'istituzione di una seduta ambulatoriale settimanale per le visite "urgenti", il contatto telefonico diretto del MMG con gli

specialisti a disposizione. Nella nostra struttura, per ciascuna delle 3 sedute ambulatoriali settimanali per pazienti alla prima visita reumatologica, è prevista una visita aggiuntiva per il paziente urgente, opportunamente selezionato dal MMG. In questo modo il tempo di attesa non supera i 7 giorni.

Va sottolineato che la corretta gestione del paziente richiede che lo specialista reumatologo disponga di una consolidata esperienza clinica, poiché a tutt'oggi il giudizio del medico rappresenta il gold standard per la diagnosi. Non vi sono sintomi o segni patognomici per la diagnosi di AR in fase precoce, mancano criteri diagnostici validati e i criteri classificativi per l'AR attualmente disponibili mal si adattano alla diagnosi di AR in fase iniziale. Infine, non c'è al momento un test diagnostico o un quadro istologico sinoviale specifico.

- c. L'impiego sistematico del MTX nella terapia della AR risale alla fine degli anni '80, e non c'è dubbio che il farmaco abbia permesso un salto di qualità rispetto alle terapie precedentemente impiegate. La metanalisi degli studi pubblicati evidenzia che il MTX permette il controllo dei sintomi della AR in una percentuale di casi variabile tra il 20 e il 50%, ed è stato recentemente raccomandato quale farmaco di primo impiego nella AR precoce sia dall'*European League Against Rheumatism*¹ che dall'*American College of Rheumatology*³. Per contro, il MTX nella maggioranza dei pazienti con AR trattati non sembra capace di inibire la progressione radiologica e la comparsa di erosioni articolari⁴. Il caso clinico relativo alla nostra paziente sembra confermare questo dato.
- d. Gli studi clinici controllati degli ultimi anni hanno fornito l'evidenza scientifica relativa all'efficacia della terapia con farmaci anti-TNF nel controllare l'attività di malattia e nell'inibire la progressione del danno radiologico in pazienti con AR di lunga durata⁴. Questi dati hanno indotto a disegnare studi sull'impiego degli anti-TNF in pazienti con AR precoce. Lo studio COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) recentemente pubblicato ha confermato la significativa maggiore efficacia della terapia con etanercept associato a MTX rispetto al MTX in monoterapia nell'indurre la remissione di malattia e nell'arrestare la progressione del danno radiologico⁵. Lo studio, della durata di 2 anni, in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato è stato condotto su 542 pazienti con AR con durata media di malattia di 9 mesi. I pazienti erano randomizzati a 2 bracci di trattamento: 268 erano trattati con MTX a dose massima di 20 mg/settimana e 274 con etanercept 50 mg/settimana + MTX. Al termine del primo anno il trattamento combinato etanercept-MTX permetteva di ottenere remissione clinica di malattia nel 50% dei soggetti rispetto al 28% osservato nel gruppo trattato con MTX ($p < 0,0001$). Per quanto precedentemente detto, però, il dato più importante è quello relativo all'evoluzione del danno radiologico: l'80% dei soggetti trattati con etanercept + MTX non aveva sviluppato erosioni articolari con differenza significativa ($p < 0,0001$) rispetto al gruppo trattato con solo MTX, nel quale non si aveva progressione nel 59% dei pazienti. I dati preliminari relativi al secondo anno di terapia, ancora in corso di pubblicazione, confermano dati ancora migliori a favore del trattamento combinato etanercept + MTX.

Considerazioni conclusive

Il caso clinico da noi descritto conferma nella pratica clinica quotidiana i dati di efficacia della terapia con etanercept associato a MTX in pazienti con AR precoce. La storia naturale della malattia e la possibilità di ottenere la remissione completa e l'arresto del danno radiologico suggeriscono un trattamento "aggressivo" della AR fino dal suo esordio. Appare quindi fondamentale che i pazienti affetti abbiano a disposizione percorsi assistenziali efficienti e ben organizzati. A tal fine è essenziale il ruolo svolto dal MMG nel riconoscere tempestivamente i segni e i sintomi clinici di sospetto per un corretto invio del paziente alla struttura reumatologica di riferimento, che a sua volta deve essere organizzata a recepire in tempi brevi e con specifica competenza la richiesta del MMG. Lo specialista reumatologo, sulla base dell'evidenza scientifica più recente, attuerà le strategie terapeutiche aggressive e in questo modo il paziente potrà trarne il massimo beneficio.

Bibliografia

- ¹ Combe B, Landewé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
- ² McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. *Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset*. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-6.
- ³ Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008;59:762-84.
- ⁴ van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al.; for the TEMPO Study Investigators. *Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind randomized trial*. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.
- ⁵ Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. *Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial*. *Lancet* 2008;372:375-82.

