

## La spondilite anchilosante

Salvatore D'Angelo, Ignazio Olivieri

Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata, Ospedale "San Carlo" di Potenza e Ospedale "Madonna delle Grazie" di Matera

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica a eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale (articolazioni sacro-iliache e colonna vertebrale) ma che può coinvolgere anche le articolazioni e le entesi periferiche<sup>1</sup>. La SA è considerata la forma più tipica delle spondiloartriti sieronegative, un gruppo di malattie infiammatorie articolari che condividono aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici.

La forma *classica* (primaria o idiopatica) è quella che insorge al di fuori di ogni altra condizione, e va distinta dalla *secondaria*, che può comparire in corso di psoriasi, artrite reattiva o malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn e colite ulcerosa).

Nel corso degli anni sono stati proposti una serie di criteri classificativi per la SA. Attualmente, quelli più utilizzati sono i criteri di New York modificati (Tab. I)<sup>2</sup>.

### Aspetti epidemiologici

La prevalenza varia, a seconda dell'etnia e dei criteri classificativi utilizzati, tra lo 0,2 e l'1,8%. In Italia uno studio recente condotto nelle Marche ha mostrato una prevalenza dello 0,37%<sup>3</sup>. La malattia esordisce in genere in soggetti di età compresa tra i 20 e

i 40 anni e solo nel 5% dei casi ha un esordio a un'età superiore ai 45 anni. Il rapporto F/M è di 1/3. Di solito l'espressione clinica della SA è più severa nei soggetti di sesso maschile.

### Aspetti eziopatogenetici

La precisa eziologia non è nota. Comunque, la stretta associazione con l'HLA B27 (*Human Leukocyte Antigen B27*) (presente nel 80-95% dei pazienti e solo nel 4% della popolazione generale italiana) suggerisce che la malattia è dovuta a una risposta immune a stimoli ambientali (verosimilmente infettivi) in soggetti geneticamente suscettibili. Ci sono numerose evidenze che suggeriscono un rapporto tra spondiloartriti e infezioni, e in particolare tra artrite reattiva e infezioni sostenute da batteri intracellulari facoltativi o obbligati. Nella SA il ruolo di agenti infettivi è poco chiaro. Si ipotizza che la presenza di antigeni batterici possa sostenere la flogosi non in maniera diretta ma verosimilmente attraverso una stimolazione persistente di T linfociti cross-reattivi nei confronti di autoantigeni.

### Aspetti anatomopatologici

I due aspetti fondamentali che caratterizzano il processo patogenetico della SA sono l'infiammazione e la neoformazione ossea. Sebbene si ipotizzi che la flogosi rappresenti il meccanismo innescante la neoformazione ossea, non c'è una stretta correlazione tra questi due processi.

Il sito primario di danno nella SA è l'entesi, cioè l'inserzione ossea di legamenti, tendini, fasce e capsule articolari. Tipici della SA sono i processi di ossificazione dei legamenti, tendini e capsule articolari e la formazione di *sindesmofiti*, che prendono origine dall'entesite a carico delle fibre esterne dell'anulus fibroso del disco intervertebrale e dall'osteite delle zone d'inserzione ai piatti vertebrali.

### Aspetti clinici

#### Manifestazioni articolari

Il tipico sintomo di presentazione è rappresentato da una *lombalgia cronica* e/o da un *dolore gluteo* ("sciatica mozza") di tipo infiammatorio.

**TABELLA I.**  
Criteri classificativi  
per la spondilite anchilosante  
(criteri di New York modificati)<sup>2</sup>.

1.	Lombalgia di durata superiore a 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo
2.	Limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale
3.	Ridotta espansione toracica corretta per sesso e per età
4.	Sacroileite bilaterale di grado II-IV o monolaterale di grado III-IV*

Spondilite anchilosante definita in caso di presenza del criterio radiologico (4) più almeno un criterio clinico (1-3).

\* Grado 0 (normale) = margini e rima normali; Grado I (sospetta sacroileite) = perdita di definizione della rima; Grado II (sacroileite minima) = sclerosi, piccole erosioni, pseudo allargamento; Grado III (sacroileite moderata) = sclerosi, erosioni grossolane, riduzione della rima; Grado IV (anchilosi) = scomparsa della rima per fusione completa.

Il dolore è tipicamente a esordio insidioso, profondo e mal definito, prevalentemente localizzato nella regione delle sacroiliache. Può talvolta essere riferito verso la regione della cresta iliaca o del grande trocantere. Sebbene all'inizio il dolore sia monolaterale o alternante, entro pochi mesi diventa persistente e bilaterale estendendosi anche alla regione lombare. Si associa al dolore una rigidità che si accentua al mattino e che può avere una durata anche di alcune ore.

La rachialgia lombare è, comunque, un sintomo molto comune, presente fino all'80% della popolazione generale. Pertanto, la lombalgia infiammatoria della SA va differenziata da quella non infiammatoria o meccanica (Tab. II). Recentemente, sono stati proposti dei criteri diagnostici per la lombalgia infiammatoria (Tab. III) <sup>4</sup>.

Il coinvolgimento delle articolazioni costo-vertebrali e costo-trasversarie e le entesiti della manubrio-sternale, delle costo-sternali e delle inserzioni dei muscoli respiratori possono causare un *dolore toracico* che si accentua con la tosse o gli starnuti.

Il progressivo irrigidimento del rachide con la protrusione anteriore del tratto cervicale, l'ipercifosi dorsale, l'abolizione della lordosi lombare determinano le tipiche alterazioni posturali caratteristiche della malattia inveterata da cui deriva il detto "l'uomo che non guarda più il cielo".

Le *anche* sono le articolazioni extra-assiali più frequentemente coinvolte. Il loro interessamento determina dolore inguinale irradiato anche al ginocchio con riduzione della rotazione e dell'abdu-

zione. Possono essere interessate altre sedi solitamente sottoforma di *una mono-oligoartrite asimmetrica* interessante soprattutto le grosse articolazioni degli arti inferiori.

Il processo *entesitico* può determinare dolorabilità alla pressione in alcune sedi *extra-articolari* come giunzioni costo-sternali, processi spinosi vertebrali, creste iliache, grandi trocanteri femorali, tuberosità ischiatiche, tuberosità tibiali o talloni (entesite achillea e fascite plantare).

### Manifestazioni oculari

L'uveite anteriore acuta (o iridociclite) è la manifestazione extra-articolare più frequente (25-30%). Le manifestazioni oculari non sono correlate all'attività della malattia articolare e sono più frequenti nei pazienti HLA B27 positivi. L'attacco è tipicamente acuto e monolaterale, anche se può essere alternante.

### Manifestazioni cardiovascolari

Sono rappresentate da aortite ascendente, insufficienza aortica e anomalie di conduzione che divengono più frequenti con l'aumentare della durata di malattia <sup>5</sup>. In alcuni casi possono presentarsi anche in maniera isolata come una manifestazione legata alla presenza dell'HLA B27. I disturbi di conduzione possono tipicamente variare o regredire nel tempo.

### Esami di laboratorio

Non esistono test di laboratorio "diagnostici" per la SA. Il termine "spondiloartriti sieronegative" deriva dal fatto che solitamente risultano negativi i test per il fattore reumatoide.

Una normalità degli indici di flogosi non esclude la diagnosi. L'aumento della VES (velocità di eritrosedimentazione) è presente in circa il 75% dei pazienti ma non correla con l'attività di malattia.

La tipizzazione HLA B27 (positiva nel 70-90% dei casi) non può essere usata come test diagnostico in tutti i pazienti con lombalgia. La presenza o l'assenza dell'HLA B27 non è sufficiente a confermare o escludere la diagnosi di SA poiché questo test non ha mai una sensibilità o una specificità del 100%.

### Esami strumentali

Sebbene la diagnosi di SA si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di imaging sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico, per definire l'estensione della malattia, per seguirne l'evolutività e per valutare la risposta alla terapia.

Le alterazioni rilevabili con la *radiologia convenzionale* sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci di coinvolgimento assiale occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità quali la *risonanza magnetica* (RM). La TC è utile nella valutazione di un impegno delle sacroiliache in quelle forme in cui vi sono dubbi nell'interpretazione di una radiografia standard del bacino. La TC manifesta una netta superiorità nell'evidenziare le fini erosioni e l'iniziale sclerosi.

La *scintigrafia* è un esame oggi poco utilizzato perché, pur altamente sensibile, risulta poco specifico (frequente incremento dell'uptake delle articolazioni sacro-iliache anche nel soggetto normale)

**TABELLA II.**  
Differenze tra lombalgia infiammatoria e meccanica.

	Infiammatoria	Meccanica
Esordio	Insidioso	Acuto
Durata	Lunga	Anche breve
Età	< 40 anni	15-90 anni
Dolore notturno	++	±
Rigidità mattutina	+++	+
Con il riposo	Peggiora	Migliora
Con il movimento	Migliora	Peggiora
Risposta ai FANS	+++	+

**TABELLA III.**  
Criteri diagnostici per la lombalgia infiammatoria <sup>4</sup>.

**In soggetti con lombalgia cronica (durata < 3 mesi) e con esordio della sintomatologia a un'età inferiore ai 50 anni, il dolore può essere definito "infiammatorio" se sono presenti almeno 2 dei seguenti 4 criteri:**

1. rigidità mattutina di almeno 30 minuti di durata
2. miglioramento del dolore alla schiena con l'esercizio, ma non con il riposo
3. risveglio per il dolore alla schiena nella seconda metà della notte
4. glutalgia alternante (dolore localizzato nella regione delle natiche spesso alternante e irradiato alla faccia posteriore delle cosce, cosiddetta "sciatica mozza")

Le prime alterazioni evidenziabili a livello delle articolazioni sacro-iliache con la *radiologia tradizionale* sono rappresentate dalla sclerosi subcondrale che spesso maschera le iniziali fini erosioni presenti soprattutto sul versante iliaco. Questi aspetti divengono sempre più marcati con il progredire della malattia fino a configurare lo stadio finale della sacroileite che è costituito dall'anchilosi ossea con continuità strutturale tra i due versanti articolari.

Il coinvolgimento vertebrale di solito segue la comparsa della sacroileite, anche se le alterazioni possono essere contemporanee. L'aspetto più caratteristico è il *sindesmofita*, espressione di un'ossificazione del versante periferico dell'anello fibroso che, iniziando in corrispondenza degli spigoli dei corpi vertebrali, successivamente si estende per tutta l'altezza del disco congiungendo a ponte le vertebre contigue coinvolte. I sindesmofiti inizialmente si ritrovano soprattutto al passaggio dorso-lombare del rachide. Successivamente, con il progredire della malattia si osserverà un'estensione dei sindesmofiti a tutto il rachide che assumerà il caratteristico aspetto a "canna di bambù".

La radiologia convenzionale presenta tuttavia grossi limiti nell'identificazione di alterazioni precoci rendendo necessario il ricorso ad altre metodiche di imaging. La RM rappresenta la metodica che, attraverso l'identificazione dell'edema osseo, consente di porre una diagnosi precoce di sacroileite e/o di spondilite anche dopo poche settimane dall'insorgenza di una lombalgia o glutalgia infiammatoria. L'alterazione tipica è rappresentata dalla presenza di edema osseo subcondrale riscontrabile come area circoscritta di ipersegnale nelle sequenze STIR T2 pesate o nelle sequenze T1 pesate dopo assunzione di gadolinio con impregnazione iperintensa dell'osso subcondrale e dello spazio articolare <sup>6</sup>.

## Iter diagnostico

Risulta particolarmente difficile porre una diagnosi di SA prima che siano presenti le tipiche alterazioni strutturali (sacroileite, sindesmofiti) evidenziabili mediante la radiologia convenzionale.

L'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di SA è il più lungo tra le malattie reumatologiche (di solito 5-7 anni) <sup>7</sup>. Uno dei motivi principali del ritardo diagnostico è dovuto al fatto che il principale sintomo di presentazione, la lombalgia cronica (per definizione ha una durata superiore ai 3 mesi), è un sintomo molto diffuso nella popolazione generale e attualmente non è disponibile un parametro clinico obiettivo o di laboratorio che consenta di discriminare, tra i pazienti con lombalgia cronica, quel 5% affetto da SA. Un'altra importante ragione è rappresentata dalla relativa tardiva comparsa di segni radiografici di sacroileite evidenzabili solo dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi.

La recente introduzione della RM consente, attraverso l'identificazione dell'edema osseo a livello delle articolazioni sacroiliache e/o del rachide, di porre una diagnosi di SA già dopo pochi mesi dall'esordio dei sintomi e quindi molti anni prima che le alterazioni radiografiche siano rilevabili.

## Terapia

Gli scopi della terapia della SA sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzione, contrastare la progressione

del danno radiologico e prevenire la disabilità. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità.

L'iniziale trattamento della SA consiste nel programma di riabilitazione e nella somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali o inibitori selettivi della COX-2 (COXIBs) che risultano efficaci nel ridurre la sintomatologia dolorosa e la limitazione funzionale. In caso di inefficacia di tali farmaci, non essendovi evidenze a supporto dell'uso di corticosteroidi e DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, farmaci modificanti l'evoluzione della malattia) tradizionali (sulfasalazina, metotressato, leflunomide o ciclosporina), è giustificato un trattamento con farmaci bloccanti il *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (anti-TNF $\alpha$ ).

Recentemente sono state proposte, da esperti dei gruppi internazionali ASAS/EULAR (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis/ European League against Rheumatism*), delle raccomandazioni per la gestione del paziente con SA (Tab. IV) <sup>8</sup>.

Una costante e specifica chinesiterapia, le corrette abitudini posturali e una terapia occupazionale sono parte integrante nella gestione terapeutica del dolore e della rigidità nella SA. L'esercizio, svolto quotidianamente, sia nelle fasi iniziali che nelle fasi tardive, sia nei pazienti che assumono solo FANS sia in quelli in trattamento con anti-TNF $\alpha$ , aiuta a mantenere una postura corretta, migliora la funzione e contribuisce a ridurre il dolore.

Sia i FANS tradizionali (indometacina, diclofenac, naprossene, piroxicam) che i COXIBs (celecoxib, etoricoxib) vengono comunemente utilizzati nel trattamento della SA. Non vi sono farmaci più efficaci di altri, essendo la risposta terapeutica individuale. La somministrazione intermittente, nei periodi di attività, è preferita a quella continuativa. Va sottolineato, comunque, che solo una minoranza di pazienti con SA è trattata efficacemente con i FANS. La maggior parte non ha una risposta soddisfacente e necessita, quindi, di altre terapie.

Le infiltrazioni locali di corticosteroidi direttamente in sede articolare e peri-articolare possono essere utili nei casi di entesite o artrite periferica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.

A differenza dell'artrite reumatoide, nella SA non sono efficaci i DMARDs. Il farmaco più studiato è la sulfasalazina, che può avere qualche effetto sulle manifestazioni periferiche della malattia ma è del tutto inefficace sull'interessamento assiale.

Gli anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept) hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico della SA considerata prima del loro avvento una malattia sostanzialmente "non curabile". Essi determinano spesso un rapido e sostenuto effetto sui sintomi, migliorano la qualità di vita e potrebbero, soprattutto se somministrati precocemente, essere in grado di rallentare la progressione radiologica della malattia. La terapia con anti-TNF $\alpha$  costituisce una tale realtà che tutti i pazienti con SA non controllata sufficientemente dai FANS dovrebbero essere trattati con questi farmaci. Purtroppo i costi elevati della terapia inducono a somministrare gli anti-TNF $\alpha$  ai pazienti con il rapporto rischi/benefici più soddisfacente. A tal proposito sono state elaborate apposite raccomandazioni a livello sia italiano sia internazionale per una corretta individuazione del paziente da trattare con anti-TNF $\alpha$  <sup>9,10</sup>.

**TABELLA IV.**  
**Raccomandazioni ASAS/EULAR per la gestione del paziente con spondilite anchilosante <sup>a</sup>.**

#### Raccomandazione 1

Il trattamento della SA dovrebbe essere individualizzato in base a:

- manifestazioni attualmente presenti della malattia (sintomi e segni assiali, periferici, entesitici, extra-articolari)
- livello dei sintomi, delle caratteristiche cliniche e degli indicatori prognostici attualmente presenti:
  - attività della malattia/infiammazione
  - dolore
  - funzione, inabilità, handicap
  - danno strutturale, interessamento delle anche, deformità spinali
- stato clinico generale (età, sesso, comorbidità, farmaci concomitanti)
- speranze e aspettative del paziente

#### Raccomandazione 2

Il monitoraggio della malattia dei pazienti con SA dovrebbe comprendere: l'anamnesi (es. questionari), i parametri clinici, gli esami di laboratorio e le metodiche di imaging, in accordo alla presentazione clinica e alle misure di valutazione del *core set* ASAS. La frequenza del monitoraggio dovrebbe essere decisa su base individuale a seconda dei sintomi, della gravità e del trattamento farmacologico.

#### Raccomandazione 3

La gestione ottimale della SA richiede una combinazione di trattamenti non-farmacologici e farmacologici.

#### Raccomandazione 4

Il trattamento non-farmacologico della SA dovrebbe comprendere l'educazione del paziente e un regolare esercizio motorio. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia fisica individuale e di gruppo e possono risultare utili le associazioni di pazienti e i gruppi di auto-aiuto.

#### Raccomandazione 5

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono raccomandati come trattamento di prima linea per i pazienti con SA che presentano dolore e rigidità. In quelli con aumentato rischio gastrointestinale, potrebbero essere usati i FANS non-selettivi in associazione a un agente gastroprotettivo, o potrebbe essere usato un inibitore selettivo della COX-2.

#### Raccomandazione 6

Gli analgesici, come il paracetamolo e gli oppioidi, possono essere presi in considerazione per il controllo del dolore nei pazienti in cui i FANS non sono sufficienti, controindicati e/o scarsamente tollerati.

#### Raccomandazione 7

Possono essere prese in considerazione le infiltrazioni locali di corticosteroidi direttamente nella sede della lesione infiammatoria muscolo-scheletrica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.

#### Raccomandazioni 8

Per il trattamento della malattia assiale non esistono evidenze scientifiche sull'efficacia dei DMARDs, compresi la sulfasalazina e il metotressato. La sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.

#### Raccomandazioni 9

Il trattamento con farmaci anti-TNF dovrebbe essere somministrato ai pazienti che presentano un'attività di malattia persistentemente elevata, nonostante i trattamenti convenzionali effettuati in accordo alle raccomandazioni ASAS. Nei pazienti con malattia assiale, non esistono evidenze scientifiche a supporto dell'uso obbligatorio dei DMARDs prima o in concomitanza con il trattamento con farmaci anti-TNF.

#### Raccomandazioni 10

L'artroplastica totale dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con dolore refrattario o inabilità, e con evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età. La chirurgia spinale (es. osteotomia correttiva e procedure di stabilizzazione) può risultare valida in pazienti selezionati.

## Key messages

- La spondilite anchilosante rappresenta la forma più tipica delle spondiloartriti sieronegative, un gruppo di malattie infiammatorie articolari che colpiscono almeno l'1% della popolazione italiana e che spesso sono sotto diagnosticate.
- Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di lombalgia cronica e/o un dolore gluteo ("sciatica mozza") di tipo infiammatorio.
- La diagnosi si basa essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, ma le metodiche di imaging sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico. Le alterazioni rilevabili con la radiologia convenzionale sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci di coinvolgimento assiale occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità quali la risonanza magnetica.
- L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità.
- I farmaci anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept) hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico della spondilite anchilosante poiché determinano un rapido e sostenuto effetto sui sintomi, migliorano la qualità di vita e potrebbero, soprattutto se somministrati precocemente, essere in grado di rallentare la progressione radiologica della malattia.

L'artroplastica totale d'anca è in grado di determinare una risoluzione della sintomatologia dolorosa e un miglioramento della funzione. Per quanto riguarda la chirurgia spinale, interventi di osteotomia vengono utilizzati per correggere deformità in cifosi, mentre interventi di fusione trovano indicazione nei casi di dolore intrattabile e/o instabilità vertebrale conseguenti a pseudoartrosi e fratture vertebrali.

### Bibliografia

- 1 Sieper J, Braun J. *Ankylosing spondylitis*. Lancet 2007;369:1379-90.
- 2 van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.
- 3 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.
- 4 Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria?* Arthritis Rheum 2005;52:1000-8.
- 5 Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I. *Aortic involvement in ankylosing spondylitis*. Clin Exp Rheumatol 2008;26(Suppl 49):S131-4.
- 6 Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. *Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging*. Ann Rheum Dis 2005;64:730-4.
- 7 Sieper J, Rudwaleit M. *Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care*. Ann Rheum Dis 2005;64:659-63.
- 8 Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al.; 'ASsessment 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.
- 9 Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. *Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti TNF- $\alpha$  in pazienti con spondilite anchilosante*. Reumatismo 2003;55:220-3.
- 10 Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van Der Linden S, van Der Heijde D. *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis 2006;65:316-20.