

# 5 ARTRITE REUMATOIDE

---

## TERAPIA E IMAGING FOLLOW-UP

MARCO CIMMINO

---

### 5.1 TERAPIA

---

MARCO CIMMINO

Il trattamento dell'AR si basa sull'associazione di farmaci diversi ed include di norma un antinfiammatorio non steroideo od un analgesico puro, una dose medio-bassa di steroide, ed un trattamento immunosoppressore cosiddetto "di fondo" o "modificante l'evoluzione della malattia". In questa classe di farmaci sono inclusi idrossiclorochina, sulfasalazina, ciclosporina, metotressato e leflunomide. In epoca più recente, sono entrati nell'armamentario terapeutico altri farmaci modificanti l'evoluzione della malattia raggruppati sotto il termine di farmaci biologici. Essi hanno una efficacia senza precedenti sui sintomi dell'AR ed alcuni di essi hanno dimostrato di ritardare od impedire la comparsa di erosioni, se usati in modo continuativo. Sono attualmente in commercio in Italia l'anticorpo monoclonale anti-TNF $\alpha$  chimerico (Infliximab) ed umano (Adalimumab), il recettore solubile p75 del TNF $\alpha$  (Etanercept), l'antagonista ricombinante del recettore per l'IL-1 (Anakinra) e l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab), che interagisce con recettori espressi sulla membrana delle plasmacellule, inducendo una duratura deplezione di questa classe di cellule.

Alla terapia sistemica, si può associare con vantaggio quella infiltrativa locale che ha lo scopo di veicolare il farmaco, usualmente steroide, all'interno dell'articolazione. L'infiltrazione, soprattutto se effettuata in articolazioni complesse (ad es. scapolo-omerale) o profonde (ad es. coxo-femorale), ha una migliore riuscita se eseguita sotto controllo ecografico. Le moderne tecniche di imaging, quali eco power Doppler e RM con mezzo di contrasto, sono in grado di dimostrare la neoangiogenesi della membrana sinoviale che è un indice di attività della sinovite reumatoide. È quindi ipotizzabile che in un futuro molto prossimo, la scelta del farmaco da utilizzare e la tempistica del suo utilizzo possano basarsi anche sulla valutazione di questo parametro.

## 5.2 ECOGRAFIA E MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

WALTER GRASSI, ALESSANDRO CIAPETTI, EMILIO FILIPPUCCI

Tra le principali applicazioni dell'ecografia in campo reumatologico quella del monitoraggio della evoluzione del danno anatomico e della risposta alla terapia appare destinata a rivestire un ruolo di sempre maggior rilievo. Fra i principali requisiti per utilizzare adeguatamente l'ecografia nel monitoraggio della terapia figurano la disponibilità di sonde ad elevata frequenza, la sensibilità del power Doppler e l'esperienza dell'operatore. Le sonde ad alta frequenza consentono di apprezzare particolari anatomici ad un elevato livello di dettaglio ( $<0,1$  mm), che risulta particolarmente utile nella precoce individuazione e nel monitoraggio delle anomalie tessutali che caratterizzano le diverse malattie reumatiche. Una elevata sensibilità del power Doppler risulta determinante nello studio delle variazioni di flusso che si registrano a livello della membrana sinoviale in conseguenza del processo di angiogenesi in corso di artrite cronica. L'esperienza dell'operatore svolge ovviamente un ruolo determinante, dal momento che il limite principale dell'ecografia è rappresentato dalla mancanza di una adeguata standardizzazione della metodica sotto il profilo tecnico ed interpretativo. Specie con l'impiego di sonde di frequenza superiore a 14 MHz, variazioni anche minime della posizione della sonda in corrispondenza dei punti di repere anatomici possono determinare, infatti, rilevanti modifiche delle immagini ecografiche ottenute in corrispondenza di finestre acustiche contigue. Questa variabilità è il fattore che più ostacola la valutazione sequenziale del danno anatomico.

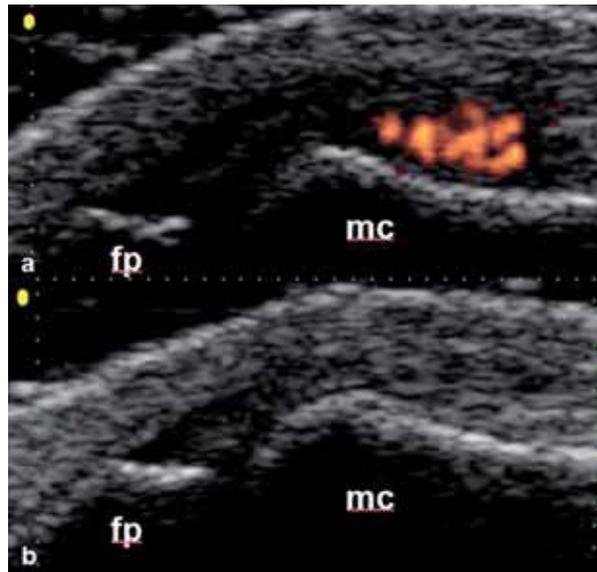
I parametri da considerare nel monitoraggio della evoluzione di malattia e nella risposta al trattamento sono diversi a seconda delle peculiari espressioni del danno anatomico (Tabella 5.1).

**Tabella 5.1** Principali rilievi ecografici utilizzabili come parametri di valutazione dell'efficacia del trattamento

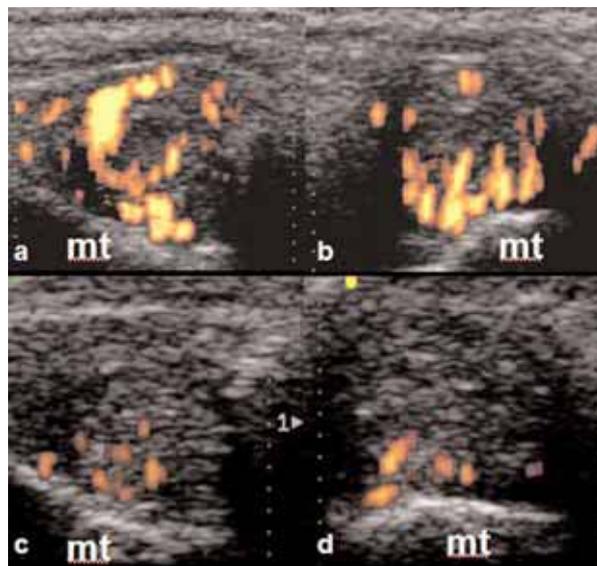
Rilievo ecografico	Condizione correlata
Distensione della capsula articolare	Sinovite
Distensione della guaina tendinea	Tenosinovite
Tumefazione dei tessuti molli	Edema
Alterata ecogenicità dei tessuti molli	Processo infiammatorio e/o degenerativo
Alterazioni morfostrutturali dei tendini	Flogosi/degenerazione/rottura del tendine
Soluzione di continuità del profilo osseo	Erosione
Aumento della perfusione ematica (power Doppler)	Processo infiammatorio e/o riparativo

**DISTENSIONE DELLA CAPSULA ARTICOLARE** La distensione della capsula articolare è espressione di un processo infiammatorio di tipo acuto o cronico. Nei pazienti con artrite cronica, la distensione capsulare è prevalentemente legata alla presenza di versamento e/o proliferazione della membrana sinoviale. Nella patologia infiammatoria acuta risulta dominante la presenza di una raccolta liquida omogeneamente anecogena, mentre nei pazienti con artrite cronica in fase evolutiva avanzata, una distensione anche di grado marcato della capsula articolare può essere prevalentemente dovuta ad una estesa proliferazione sinoviale. Il grado di distensione della capsula articolare (ben evidente a livello delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi) può riflettere l'attività e l'evoluzione del processo infiammatorio (Figg. 5.1, 5.2).

**Fig. 5.1a,b** Artrite reumatoide. Sinovite dell'articolazione interfalangea del pollice della mano dominante. **a** Studio ecografico basale. Si noti, in scansione longitudinale dorsale, una marcata distensione della capsula articolare e la presenza di un segnale power Doppler intra-articolare di media entità. **b** La valutazione ecografica eseguita a distanza di due settimane da una infiltrazione con 5 mg di triamcinolone acetoneide, ha consentito di documentare l'assenza di segni ecografici indicativi di flogosi articolare. *mc*=metacarpo; *fp*=falange prossimale



**Fig. 5.2a-d** Artrite reumatoide. Sinovite dell'articolazione metatarsofalangea del 3° dito del piede destro. **a,b** Studio ecografico basale. Le scansioni dorsali, longitudinale (**a**) e trasversale (**b**), mostrano una marcata distensione della capsula articolare e un marcato segnale power Doppler intra-articolare. **c,d** La valutazione ecografica, eseguita a distanza di due settimane da una infiltrazione con 15 mg di triamcinolone acetoneide, ha permesso di documentare una netta riduzione dell'entità del segnale power Doppler intra-articolare. *mt*=testa del III metatarso



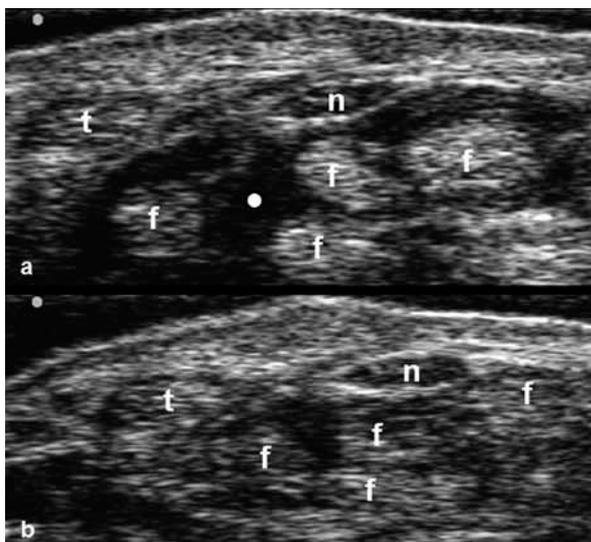
Variazioni significative di distensione della capsula articolare si osservano a seguito di diverse modalità di trattamento di tipo sia locale (iniezione di steroide) sia sistemico. Nel valutare le variazioni di distensione della capsula articolare occorre tenere conto dei diversi fattori. Tra questi figurano la standardizzazione dei punti di repere anatomico e la pressione della sonda sulla superficie cutanea. L'individuazione dei punti di repere anatomico consente di evitare errori di misurazione dovuti al fatto che anche minime variazioni di inclinazione e/o di posizione della sonda possono influire in modo rilevante sulla misurazione della entità della distensione della capsula articolare. Per quanto concerne invece la pressione della sonda, è consigliabile evitare il contatto diretto con la cute, utilizzando uno spesso strato di gel come distanziatore.

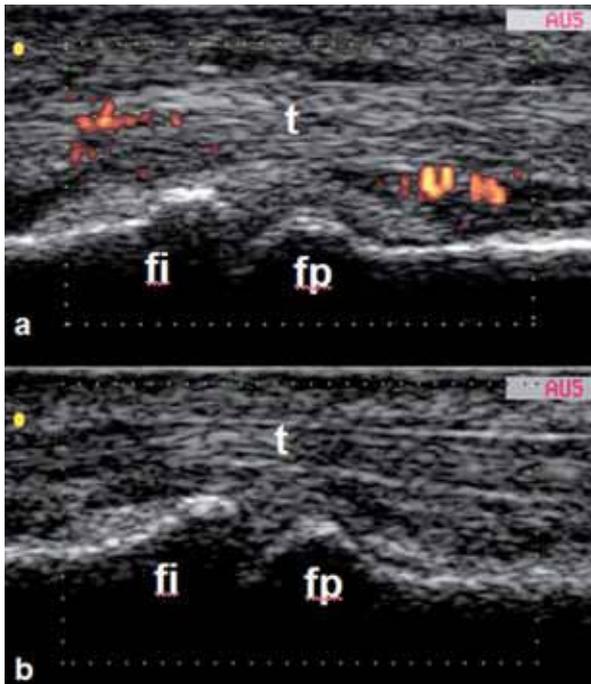
Le variazioni di distensione della capsula articolare possono essere espresse in modo quantitativo o semiquantitativo. Quest'ultima modalità di valutazione appare allo stato attuale preferibile rispetto ad un'analisi di tipo quantitativa in mancanza di un adeguato consenso sulla individuazione dei punti di repere per la misurazione. Nella valutazione della evolutività di una distensione della capsula articolare occorre anche fare riferimento alle caratteristiche ecostrutturali del contenuto della capsula. Il rapporto tra liquido sinoviale e proliferazione sinoviale andrebbe sempre accuratamente descritto in quanto il progressivo incremento di proliferazione sinoviale rappresenta un indicatore attendibile di evolutività e di cronicizzazione del processo infiammatorio.

**DISTENSIONE DELLA GUAINA TENDINEA** Per la distensione della guaina tendinea valgono gli stessi principi esposti per la distensione della capsula articolare. La valutazione delle variazioni della distensione della guaina tendinea risulta tuttavia più agevole, in quanto i tendini si prestano ad una migliore analisi di tipo quantitativo specie nelle scansioni trasversali. L'entità della distensione può presentare un'ampia

**Fig. 5.3a,b** Artrite reumatoide. Sindrome del tunnel carpale da tenosinovite dei tendini dei flessori delle dita (*f*). **a** Studio ecografico basale. Una scansione trasversale volare mostra una marcata distensione ipo-aneogena della guaina comune dei tendini dei flessori delle dita. **b** Si noti come a distanza di sei settimane da una infiltrazione eseguita sotto guida ecografica, con 30 mg di triamcinolone acetonide, non siano documentabili espressioni ecografiche indicative di tenosinovite.

• =liquido sinoviale; *n*=nervo mediano; *t*=tendine del flessore radiale del carpo





**Fig. 5.4a,b** Artrite reumatoide. Quadro ecografico di tenosinovite dei flessori del III dito della mano sinistra. **a** Lo studio ecografico basale ha messo in evidenza in scansione longitudinale volare, una distensione della guaina tendinea (*t*) e la presenza di segnale power Doppler peritendineo di media entità. **b** La valutazione ecografica eseguita a distanza di due settimane da una infiltrazione con 20 mg di triamcinolone acetato, ha permesso di documentare l'assenza di segni indicativi di tenosinovite. *fp*=falange prossimale; *fi*=falange intermedia

variabilità nei diversi tratti del tendine, in rapporto alla diversa pressione esercitata sulla guaina dalle strutture anatomiche circostanti. Di ciò occorre tener conto negli studi di follow-up. Una accurata valutazione comparativa delle scansioni longitudinali e trasversali consente in genere di ottenere un buon livello di riproducibilità (Figg. 5.3, 5.4).

**ALTERAZIONI MORFOSTRUTTURALI DEI TENDINI** Il tendine normale presenta caratteristiche morfostrutturali omogenee e ben definite (ecostruttura fibrillare). Alterazioni anche minime dell'integrità delle fibre connettivali possono essere agevolmente rilevate all'indagine ecografica e vanno ricercate con attenzione nei pazienti che presentano manifestazioni cliniche indicative di sofferenza tendinea e/o in soggetti, anche asintomatici, che presentano condizioni ad elevato rischio di patologia tendinea (spondiloartriti sieronegative, ipercolesterolemia familiare). Agli estremi opposti della variegata gamma di espressioni di sofferenza tendinea si collocano rispettivamente la perdita della normale ecostruttura fibrillare del tendine e le rotture tendinee.

Le rotture parziali dei tendini sono di frequente osservazione specie a carico dei flessori delle dita, dell'estensore ulnare del carpo, del tibiale posteriore, del tendine di Achille, del sovraspinoso e del capo lungo del bicipite brachiale. La valutazione ecografica della progressione di tali lesioni consente di documentare espressioni di un efficace processo riparativo che, nel caso delle soluzioni intratendinee di continuità, può portare ad una risoluzione totale della lesione accompagnata da aree irregolari di iperecogenicità indicative di un processo riparativo di tipo fibrotico.

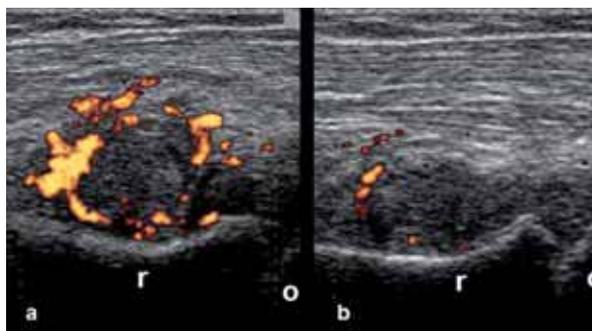
**TUMEFAZIONE DEI TESSUTI MOLLI** La tumefazione dei tessuti molli periarticolari e peritendinei è un parametro di rilievo nella valutazione dei pazienti con spondiloartrite sieronegativa e tutte le altre condizioni nelle quali l'edema flogistico costituisce parte integrante del processo infiammatorio. Nella pratica clinica reumatologica, le variazioni della tumefazione dei tessuti molli si osservano soprattutto in pazienti con artrite psoriasica (dito "a salsicciotto") e/o con tendinopatie croniche.

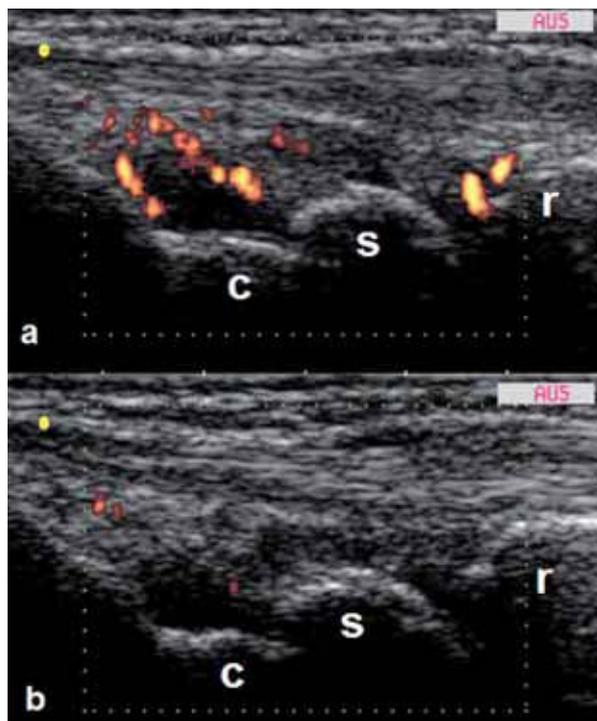
**ALTERATA ECOGENICITÀ DEI TESSUTI MOLLI** L'ecogenicità dei tessuti è espressione della loro composizione chimica ed è nettamente influenzata dal contenuto di acqua. Una riduzione della ecogenicità dei tessuti molli è una delle espressioni più caratteristiche del processo flogistico. Una netta riduzione della ecogenicità dei tessuti, pertanto, si osserva in presenza di una intensa attività flogistica, mentre, il ritorno ad un livello di ecogenicità "normale" indica la risoluzione del processo infiammatorio. In presenza di un processo riparativo a carattere fibrotico/cicatrizziale si può rilevare invece, un incremento generalmente disomogeneo della ecogenicità dei tessuti. Questo tipo di espressione si rileva soprattutto in corrispondenza dei tendini.

**SOLUZIONE DI CONTINUITÀ DEL PROFILO OSSEO** Il monitoraggio della evolutività delle erosioni ossee costituisce una delle aree di applicazione di più rilevante interesse pratico per l'ecografia. Uno degli obiettivi fondamentali del trattamento dell'artrite reumatoide è quello di arrestare l'evoluzione del danno anatomico e, in particolare, quello della progressione del processo erosivo. Lo studio dell'evoluzione delle erosioni viene tradizionalmente effettuato mediante indagine radiografica, ma l'ecografia per la sua elevata sensibilità e per le sue potenzialità di esplorazione multiplanare può rappresentare una valida alternativa, soprattutto per gli studi di follow-up a breve termine. La recente disponibilità di sonde volumetriche consente una più precisa caratterizzazione topografica e quantitativa del processo erosivo. Oltre a definire l'entità della soluzione di continuità della corticale ossea, l'ecografia tridimensionale permette lo studio dell'area e del volume dell'erosione.

**AUMENTO DELLA PERFUSIONE EMATICA** L'elevata sensibilità raggiunta dal power Doppler e dal color Doppler consente di documentare la presenza di variazioni anche

**Fig. 5.5a,b** Artrite reumatoide. Sinovite del gomito. **a** Studio ecografico basale. Una scansione longitudinale anteriore condotta a livello del capitello radiale, rivela una marcata distensione della capsula articolare e la presenza di un segnale power Doppler intra-articolare di marcata entità. **b** La valutazione ecografica eseguita a distanza di due settimane da una infiltrazione con 40 mg di triamcinolone acetone, documenta una netta riduzione del segnale power Doppler. *o*=omero; *r*=radiale





**Fig. 5.6a,b** Artrite reumatoide. Sinovite del polso. **a** Lo studio ecografico basale in scansione longitudinale dorsale mostra una distensione della capsula articolare e la presenza di un segnale power Doppler intra-articolare di media entità. **b** La valutazione ecografica eseguita a distanza di due settimane dalla esecuzione di una infiltrazione con 30 mg di triamcinolone acetonide, ha permesso di rilevare una netta riduzione del segnale power Doppler. *r*=radio; *s*=osso semilunare; *c*=osso capitato

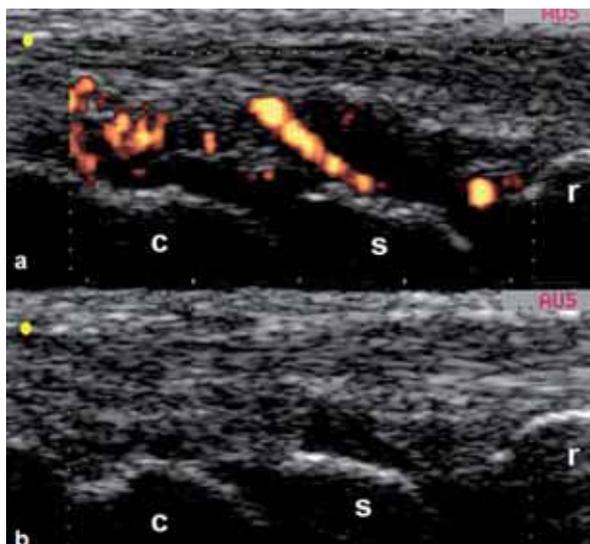
minime del flusso ematico a livello dei tessuti molli e, in particolare, della membrana sinoviale in pazienti con artrite acuta e cronica. Le ottime potenzialità del power Doppler trovano conferma nei risultati di studi comparativi con risonanza magnetica, artroscopia ed istologia.

La possibilità di valutare le variazioni del flusso ematico a livello delle articolazioni e dei tendini risulta particolarmente utile nel monitoraggio a breve termine dell'efficacia della terapia con glucocorticoidi e farmaci biologici (Figg. 5.5-5.8).

I primi studi relativi all'impiego del power Doppler nel monitoraggio della terapia sono stati effettuati in pazienti con artrite reumatoide in trattamento con glucocorticoidi. Variazioni significative della perfusione sinoviale nell'arco di 1-2 settimane sono stati osservati in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e condrocalcosi sottoposti a trattamento intra-articolare con triamcinolone acetonide a livello del ginocchio. Queste preliminari osservazioni sono state confermate successivamente su una più ampia casistica. Una riduzione della perfusione è stata anche documentata nell'arco di una settimana dopo somministrazione di 125 mg di 6-metilprednisolone per via endovenosa per tre giorni, seguiti da 20 mg di Prednisolone per via orale (Fig. 5.9).

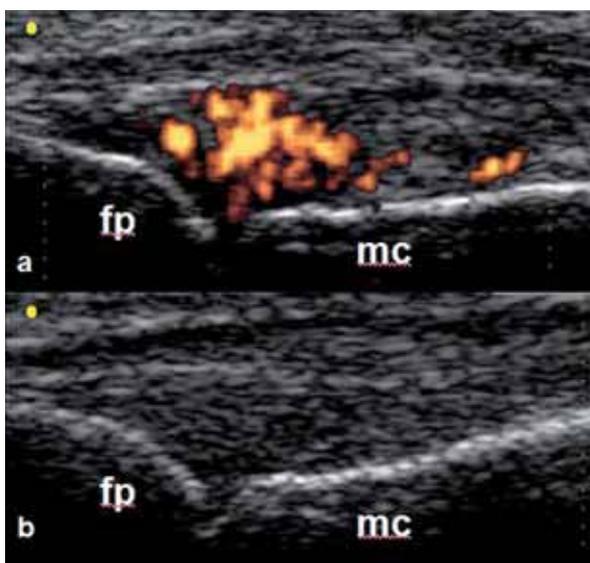
Le variazioni di flusso ematico sono state recentemente valutate anche nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento con farmaci biologici in pazienti con artrite reumatoide e con spondiloartrite sieronegativa. In pazienti con artrite reumatoide in

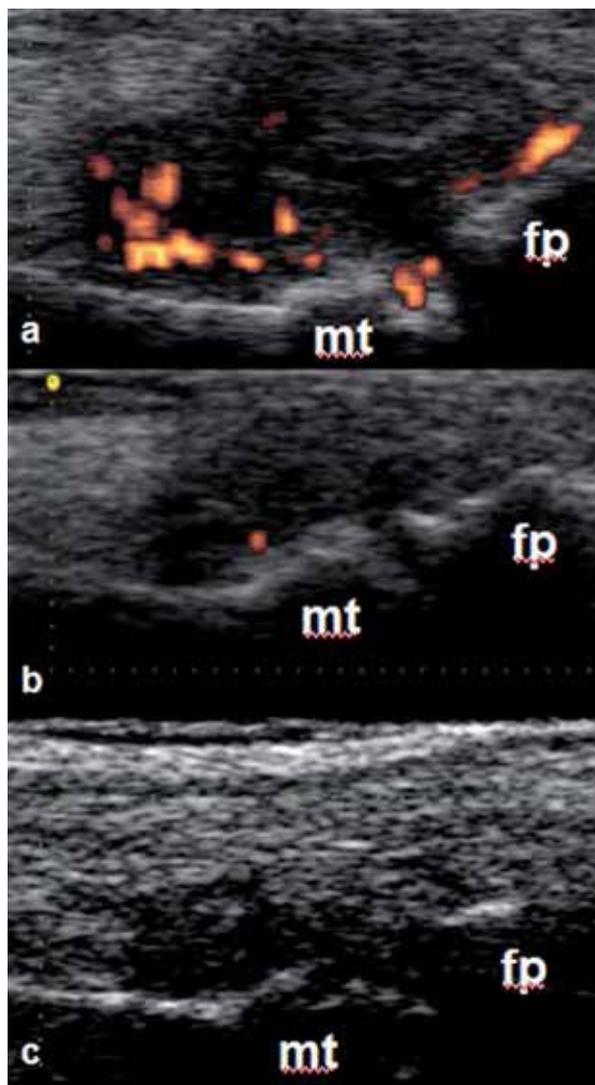
**Fig. 5.7a,b** Artrite reumatoide. Sinovite del polso. **a.** Studio ecografico basale. Una scansione longitudinale dorsale mostra la marcata distensione della capsula delle articolazioni radio-carpi- ca ed intercarpica e la presenza di un segnale power Doppler intra-articolare di media entità. **b.** La valutazione ecografica eseguita a distanza di dodici settimane dall'inizio del trattamento con Infliximab, consente di rilevare la netta riduzione della distensione della capsula articolare e la scomparsa di segnale power Doppler intra-articolare. *s* = osso semilunare; *c* = osso capitato



trattamento con Etanercept, una riduzione significativa della perfusione sinoviale a livello delle articolazioni metacarpo-falangee è stata documentata a distanza di un mese rispetto ai valori pre-trattamento. Le potenzialità del power Doppler nel monitoraggio della terapia sono state ulteriormente confermate in pazienti con artrite reumatoide trattati con Adalimumab. A distanza di due settimane dall'inizio del trattamento, il 79% dei pazienti presentava una riduzione di almeno un punto nella scala semiquantitativa di valutazione della perfusione sinoviale a livello del polso.

**Fig. 5.9a,b** Artrite reumatoide. Sinovite dell'articolazione metacarpofalangea del 4° dito della mano destra. **a** Studio ecografico basale. Una scansione longitudinale dorsale mostra una marcata distensione della capsula articolare e un marcato segnale power Doppler intra-articolare. **b** Un esame ecografico di controllo, eseguito dopo tre giorni di terapia infusione con 6-metil prednisolone (125 mg/die), ha messo in evidenza la scomparsa del segnale power Doppler. *mc*=metacarpo; *fp*=falange prossimale





**Fig. 5.8a-c** Artrite idiopatica giovanile. Sinovite dell'articolazione metatarsofalangea dell'alluce del piede destro. **a** Studio ecografico basale. Si noti come in scansione longitudinale dorsale sia possibile rilevare una marcata distensione della capsula articolare e un segnale power Doppler intra-articolare di media entità. **b** Il quadro ecografico, a distanza di due settimane da una infiltrazione con 20 mg di triamcinolone acetonide, documenta la netta riduzione del segnale power Doppler. **c** La valutazione ecografica, eseguita a distanza di cinque anni dall'inizio del trattamento con methotrexate (15 mg/settimana), mostra una riduzione della distensione della capsula articolare e la completa scomparsa del segnale power Doppler intra-articolare. *mt*=metatarso; *fp*=falange prossimale

Il limite principale all'uso sistematico del power Doppler nel monitoraggio della terapia delle artriti croniche è rappresentato dall'elevato grado di disomogeneità di distribuzione delle aree di proliferazione sinoviale con aumentato flusso.