



L'importanza di rimettere in discussione una diagnosi già fatta

Alessandro Di Toro, Roberto Mereu, Tiziano Perrone, Amedeo Mugellini

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

L'importanza di rimettere in discussione una diagnosi già fatta

La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria ad eziologia ignota che interessa soprattutto lo scheletro assiale ma che può colpire anche le articolazioni e le strutture extra articolari. Essa può essere considerata prototipo di un gruppo di malattie, le spondiloartriti, che si differenzia da altri tipi di artriti infiammatorie per predisposizione genetica, patogenesi e prognosi. Le spondiloartriti in età giovanile spesso esordiscono come malattia indifferenziata con caratteristiche di presentazione comuni ad una o più forme di spondiloartrite dell'età adulta; spesso queste manifestazioni d'esordio non soddisfano i criteri diagnostici proposti. Riportiamo il caso di una giovane donna alla quale a 12 anni era stata posta diagnosi di artrite reumatoide per un'artrite acuta interessante un ginocchio ed entrambe le caviglie. Ricoverata per dolore lombo-sacrale, calo ponderale ed intensa astenia la donna è risultata soddisfare i criteri diagnostici di New York modificati per spondilite anchilosante.

The importance of questioning an already made diagnosis

Ankylosing spondylitis is an inflammatory disorder of unknown cause that primarily affects the axial skeleton; peripheral joints and extraarticular structures may also be involved. Ankylosing spondylitis can be considered the prototype of a group of disorders, Spondyloarthritis (SpA), which differ from other types of inflammatory arthritis in genetic predisposition, pathogenesis and outcome. SpA often begins in young age as an undifferentiated disease with some features of one or more of the adult variety of spondyloarthritis; these features usually lack criteria for diagnosis. We report the case of a young woman who was diagnosed at the age of 12 with juvenile rheumatoid arthritis because of an acute arthritis involving a knee and both ankles. Hospitalized for low-back pain, weight loss and asthenia the woman presented satisfying New York modified criteria for ankylosing spondylitis.

Introduzione

La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria ad eziologia ignota che interessa soprattutto lo scheletro assiale ma che può colpire anche le articolazioni e le strutture extra-articolari. Classificata fra le spondiloartriti, la malattia interessa la seconda o la terza decade di vita, con un rapporto maschio-femmina di 3:1 [1]. La patogenesi della spondilite anchilosante non è stata del tutto compresa ma è quasi certamente immuno-mediata e la suscettibilità al suo sviluppo è in gran parte attribuibile a fattori genetici. Fra questi ultimi l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 ricopre il ruolo statisticamente più

significativo. Nella maggioranza dei casi di spondilite anchilosante la prima manifestazione di malattia è la sacroileite che presenta caratteristiche proprie dell'entesite e della sinovite. Fin dalle prime fasi di malattia si ha formazione di tessuto di granulazione alla giunzione dell'*anulus* fibroso dei dischi intervertebrali con i margini delle vertebre lombari ed erosione delle fibre esterne dell'*anulus* fibroso da parte del processo infiammatorio. L'infiammazione conduce a deposizione ossea con formazione di sindesmofiti che, a seguito di ossificazione endcondrale, arrivano a congiungere i corpi vertebrali [2]. La progressione ascendente di questo processo culmina con la formazione della cosiddetta colonna a canna di bamboo. A carico del femore prossimale e della colonna vertebrale inoltre c'è significativa riduzione del tenore calcico prima dell'avvento della diminuita escursione articolare. Nonostante la spondilite anchilosante sia una malattia cronica gran parte dei pazienti possono continuare a condurre una vita pressoché normale ma la tendenza all'ossificazione dello scheletro assiale può condurre all'anchilosi e ad una sostanziale riduzione della qualità della vita fino alla disabilità [3-4]. La mortalità attribuibile alla spondilite anchilosante è in gran parte dovuta a trauma vertebrale, insufficienza aortica, insufficienza respiratoria, nefropatia amiloidotica o complicazioni della terapia quali emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

Caso clinico

M.E., giovane donna di 20 anni, di nazionalità Albanese, si recava presso il pronto soccorso per dolore lombo-sacrale principalmente notturno, intensa astenia e calo ponderale di circa 6 kg negli ultimi sei mesi senza variazioni nelle abitudini alimentari. In pronto soccorso la paziente appariva pallida ed obiettivamente presentava edemi peri-orbitali e degli arti inferiori; era apiretica e la pressione arteriosa era pari a 90/50 mmHg. Agli esami ematochimici eseguiti in P.S. si riscontrava un'anemia microcitica con emoglobina pari a 7.1 mg/dl ed una creatininemia pari a 2.10 mg/dl. In anamnesi patologica remota la paziente riferiva un'artrite acuta interessante il ginocchio destro ed entrambe le caviglie, nel 2001, trattata presso un presidio ospedaliero in Albania con corticosteroidi e metotrexate con beneficio. In tale occasione veniva posta diagnosi di artrite reumatoide giovanile e dopo un anno e mezzo la paziente sospendeva la terapia con metotrexate. Qualche settimana prima, per la presenza degli edemi era stata impostata, in Albania, terapia con furosemide. All'ingresso in reparto si procedeva a emotrasfusione e reidratazione, con sospensione temporanea della terapia diuretica. Agli esami ematochimici si evidenziavano: VES pari a 119 mm/h, PCR pari a 3.3 mg/dl, fibrinogeno pari a 937 mg/dl, piastrinosi ($777 \times 10^3/\text{mm}^3$) reticolociti 0.5%, all'esame delle urine presenza di proteine superiore a 1000 mg/dl, e la presenza di ipoalbuminemia pari a 1.4 g/dl, con un picco su Alfa 2 all'elettroforesi sieroproteica (28%) e un aumento policlonale del picco gamma (23%), colesterolo totale 300 mg/dl. All'anamnesi prossima si evidenziava che il dolore lombare, principalmente notturno, si associava a rigidità mattutina che migliorava con il movimento. All'esame obiettivo la paziente mostrava un intenso dolore lombare presente anche alla digito-pressione, tumefazione e dolore alla palpazione delle caviglie bilateralmente e del polso sinistro. Sulla base di tale presentazione clinica si sviluppavano alcune ipotesi diagnostiche tra le quali spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite reattiva, LES, artrite reumatoide (già diagnosticata in passato ma rimessa in discussione). Si richiedevano, pertanto, i seguenti esami ematochimici: ANA, ENA, fattore reumatoide, peptide citrullinato ciclico, marcatori tumorali, urocoltura, funzionalità tiroidea, risultati tutti nella norma. Sulla base dell'alto valore di proteine nelle urine (1000 mg/dl) si richiedeva la proteinuria sulle urine delle 24 ore che evidenziava un valore pari a 21 gr/24ore, confermando la presenza di una marcata sindrome nefrosica. A tal riguardo si affacciavano ulteriori ipotesi diagnostiche quali glomerulopatia lupica, glomerulonefrite membranosa, amiloidosi. Per identificare la malattia sottostante si eseguivano ecografie articolari seriate a livello

di mani, piedi, polsi, caviglie, gomiti e ginocchia che non evidenziavano versamento articolare. Delle stesse articolazioni si richiedevano i radiogrammi che tuttavia mostravano reperti di normalità, eccetto la presenza di tenore calcico ridotto. Veniva, inoltre, richiesta una radiografia della colonna in toto con evidenza di una rettilineizzazione della lordosi cervicale, della cifosi dorsale e della lordosi lombare (Figura 1) associata a completa fusione ossea della articolazione sacro-iliaca bilateralmente (Figura 2). Sulla base dei criteri diagnostici di “New York” modificati, in ragione della sacroileite bilaterale, della lombalgia infiammatoria e della positività del Test di Schober si poneva diagnosi di Spondilite anchilosante. Si richiedeva successivamente la ricerca dell’antigene HLA B27 risultato tuttavia negativo. Nel sospetto di un’amiloidosi, prima di eseguire una biopsia renale si procedeva ad eseguire una biopsia del grasso peri-ombelicale che risultava positiva alla colorazione rosso Congo per la presenza di materiale amiloide. L’immunofissazione sierica evidenziava sfondi K e Λ senza evidente monoclonalità. Sulla base di tali risultati si classificava l’amiloidosi come AA (reattiva a spondilite anchilosante). Si dosava pertanto il SAA che evidenziava un valore pari a 49 mg/dl. Un’ecografia dell’addome evidenziava reni di ridotte dimensioni con sovversione del rapporto cortico-midollare mentre l’ecocardiografia non rilevava segni di interessamento cardiaco. La strategia terapeutica si incentrava sui seguenti punti: trattare l’anemia da insufficienza renale cronica mediante eritropoietina, la sindrome nefrosica con atorvastatina 20 mg, acido acetilsalicilico 100 mg 1 cpr/die e ramipril 5 mg/die, gli edemi con furosemide/spironolattone. Per le algie lombari si impostava terapia con tramadolo 20 gocce/die e per la malattia di base con indometacina 100 mg/die. Quest’ultima infatti durante il ricovero si era rivelata efficace nell’alleviare il dolore lombare, spegnere la sindrome infiammatoria acuta e controllare la malattia amiloidosica. Alla fine del ricovero la paziente agli ematochimici presentava i seguenti valori: PCR a 0.36 mg/dl, SAA a 9 mg/L, proteinuria 11g/24 ore, emoglobina a 13 g/dl e la creatinina a 1.5 mg/dl. La scelta terapeutica di E. all’atto della dimissione era condizionata da problemi di sanità pubblica in quanto la sua malattia avrebbe beneficiato di una terapia con farmaci biologici quali anti TNF-alfa, che si sono dimostrati efficaci nel controllo della spondilite anchilosante e dell’amiloidosi. Tuttavia, a causa degli alti costi di tale terapia e del fatto che in Albania tali farmaci non sono sovvenzionati dal sistema sanitario nazionale, si era costretti a proseguire la terapia con un FANS efficace e di poco costo quale appunto l’indometacina.

Discussione

Nel caso considerato l’intervallo fra l’esordio dei sintomi e la diagnosi di spondilite anchilosante è stato di 8 anni. Il ritardo è in gran parte dovuto al tipo di manifestazioni d’esordio della patologia in età giovanile. Riconoscere una spondiloartrite nell’adolescente infatti, in particolare nelle prime fasi di malattia, è molto difficile. I segni ed i sintomi con i quali la malattia esordisce sono diversi da quelli osservabili in età adulta con dolore lombare infiammatorio meno marcato e coinvolgimento meno frequente dell’articolazione sacroiliaca e delle altre articolazioni vertebrali. Al contrario l’artrite delle articolazioni periferiche insieme all’entesite è comune manifestazione d’esordio nei giovani [5-9]. Queste caratteristiche spiegano quindi perché le spondiloartriti giovanili non vengano diagnosticate o siano spesso confuse con altre forme di artrite giovanile. Il ritardo fra esordio della sintomatologia e momento della diagnosi riguarda però la gran parte dei pazienti con spondilite anchilosante; il tempo che trascorre fra l’esordio dei sintomi e la diagnosi è mediamente di 10,5 anni e può essere ancora più lungo nel caso si tratti di donne [4]. I criteri di New York modificati sono ampiamente utilizzati per la diagnosi [10]. Perché essa sia possibile è necessario siano presenti reperti radiografici di sacroileite monolaterale di grado III-IV o sacroileite bilaterale di grado II-IV più un altro dei seguenti tre criteri:

- Lombalgia di durata superiore a 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo.
- Limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale.
- Ridotta espansione toracica corretta per sesso ed età.

Una delle ragioni più importanti che gli esperti hanno riconosciuto per spiegare il ritardo diagnostico in questa patologia è risultata essere la necessità della presenza del riscontro radiografico di sacroileite e l'intrinseco ritardo dovuto al tempo che questa lesione richiede per instaurarsi [13]. La risonanza magnetica come criterio di *imaging* al posto del radiogramma può diminuire il ritardo diagnostico documentando anche le fasi iniziali della sacroileite [11-12] ma la spondilite anchilosante rimane comunque a tutt'oggi una malattia insidiosa e difficile da diagnosticare precocemente soprattutto quando l'esordio è giovanile sottoforma di spondiloartrite indifferenziata.

Tabelle e figure



Figura 1. Rettilineizzazione della cifosi dorsale e della lordosi lombare.



Figura 2. Completa fusione ossea dell'articolazione sacro-iliaca bilateralmente

Bibliografia

1. Harrison's principles of internal medicine, 16th Edition. *McGraw-Hill*, New York 2005.
2. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(7):399-405.
3. Calin A, Elsworth J, Rigg S et al. Ankylosing spondylitis - an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15(8):1234-1238.
4. Wordsworth BP, Mowat AG. A review of 100 patients with ankylosing spondylitis with particular reference to socioeconomic effects. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):175-180.
5. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(8):477-485.
6. Petty RE. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.
7. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:616-626.
8. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a singlecenter according to the Durban criteria. *J. Rheumatol* 2001;28:1083-1090.
9. Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM et al. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? *Arthritis Rheum* 2005;52:382-385.
10. Nigil Haroon, MD, Robert DI. Ankylosing Spondylitis New Criteria, New Treatments. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68(3):171-174.
11. Maksymowych WP. MRI in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(4):313-317.
12. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3413-3418.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of Spondylo Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-783.