

La risonanza magnetica rappresenta il futuro del follow-up delle artriti?

Does magnetic resonance represent the gold-standard of imaging for the follow-up of arthritis?

M.A. Cimmino

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

SUMMARY

Several studies suggest that MRI is between 2 and 10 times superior to conventional radiology in the visualization of erosions. This higher sensibility is dependent on the specific joint assessed, the precocity of the disease, and the timing of follow-up. In addition, MRI can depict bone oedema, which is an early and reversible bone lesion, and evaluate the degree of inflammation of the synovial membrane. A single examination could therefore evaluate disease activity and damage. The sensitivity to change of articular MRI is good, as demonstrated by a number of follow-up studies. In view of these advantages, it may be surprising that MRI has not yet become the gold standard of imaging of the arthritic joint. The three main reasons are low availability of high field machines, examination's costs, and lack of standardization of the technique. Low field extremity-dedicated MRI machines are probably the answer to the first two concerns. They have been shown to obtain reliable results for the clinician, and to be relatively cheap and patient-friendly, allowing repeated follow-up examinations. As far as standardization is concerned, there are many studies addressing the problem, with OMERACT as the driving force. MRI is likely to represent the future of the follow up of arthritis for the evaluation of its pace of progression and the effect of treatment. The advent of new and potent biologic therapies has incremented the need for more sensible imaging methods and will probably drive their diffusion in clinical practice.

Reumatismo, 2006; 58(4):245-252

INTRODUZIONE

La progressione delle diverse forme di artrite e l'effetto dei farmaci in esse utilizzati vengono valutati mediante indici di attività di malattia e di danno articolare. Tra i primi è particolarmente usato il Disease Activity Score (DAS) che sfrutta la combinazione di variabili cliniche (numero di articolazioni dolorabili e tumefatte, indice di Ritchie, giudizio del paziente) e di laboratorio (VES). Esso cerca di misurare l'estensione della flogosi e la sua intensità. Gli indici di danno misurano invece la progressione, usualmente irreversibile, delle alterazioni strutturali dell'articolazione indotte dalla

sinovite. Essi si basano tradizionalmente sulla valutazione radiologica che, nel corso degli anni, è stata sempre più standardizzata. La radiologia è stata inclusa tra i criteri dell'American College of Rheumatology per la classificazione dell'artrite reumatoide (AR) (1), nei criteri per la definizione di "disease controlling anti rheumatic therapy" (2), e nei criteri WHO-ILAR per il follow-up dell'AR. Sono state sviluppate numerose tecniche di interpretazione delle radiografie che vengono utilizzate nei trial clinici, ma raramente nella pratica quotidiana. I maggiori vantaggi della radiologia risiedono nella diffusione capillare, nella sufficiente standardizzazione e nei bassi costi. Gli svantaggi sono la distorsione delle immagini, l'incapacità di una valutazione multiplanare della struttura studiata, e la scarsa sensibilità al cambiamento. Questo rende necessario un intervallo di almeno 12 mesi tra due esami consecutivi perché sia possibile evidenziare le variazioni indotte dal progredire della malattia. Nel caso di un trattamento efficace del-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Marco A Cimmino

Clinica Reumatologica

Dipartimento di Medicina Interna

Università di Genova

Viale Benedetto XV - 16132 Genova

E-mail: cimmino@unige.it

la stessa, l'evoluzione del danno articolare, rappresentato da osteoporosi, diminuzione della rima, disassamento, ed erosioni, tende a rallentare. L'avvento di nuove terapie in grado di controllare l'infiammazione e di rallentare o bloccare la progressione radiologica ha messo in evidenza tutti i limiti della radiologia tradizionale. Ciò ha spinto a valutare nuove e più appropriate tecniche di imaging quali l'ultrasuonografia e la risonanza magnetica nucleare (RMN). Quest'ultima ha il grande vantaggio di studiare contemporaneamente tutte le strutture articolari compresi l'osso, la membrana sinoviale (MS), i tendini e legamenti, la cartilagine, ed i tessuti molli periarticolari. La RMN, sfruttando queste caratteristiche e la sua visione multiplanare, ha una estrema sensibilità nel valutare le variazioni dell'articolazione artritica. In particolare, essa può con un solo esame, studiare l'attività di malattia attraverso la valutazione dell'intensità della sinovite, ed il danno strutturale erosivo. Le principali malattie nelle quali la RMN si è mostrata una metodica particolarmente utile sono l'AR, l'artrite psoriasica (APs), e la spondilite anchilosante (SpA).

ARTRITE REUMATOIDE

Misurazione dell'attività di malattia

La valutazione dell'attività di malattia avviene principalmente attraverso lo studio del grado di infiammazione della MS, che può essere valutato con tecniche diverse che necessitano quasi obbligatoriamente del mezzo di contrasto paramagnetico.

Esse sono:

a) valutazione semiquantitativa del grado di enhancement della MS o di parti di essa, dopo infusione di contrasto. L'OMERACT ha sviluppato e parzialmente standardizzato un metodo per interpretare l'attività infiammatoria della MS della mano e polso (3) considerando alcune zone specifiche (dalla seconda alla quarta metacarpofalangea, radio-ulnare, radio-carpica, e intercarpale-carpometacarpale) nelle quali il grado di enhancement viene giudicato 0 se assente, e da 1 a 3 a seconda dei terzi di MS totale che vengono raggiunti dal contrasto. Un metodo alternativo è quello di misurare lo spessore della MS irrorata dal mezzo di contrasto per ottenere uno score quantitativo. Per facilitare l'interpretazione, è stato pubblicato un atlante di immagini RMN di riferimento (4). Questo metodo ha il vantaggio di essere rapido da applicare, di essere integrato con la valutazione di erosioni ed

edema osseo in un punteggio globale, e di essere stato sottoposto a procedure di standardizzazione. Gli svantaggi sono l'esclusione della tenosinovite dallo score ed una sensibilità al cambiamento non ancora ben nota;

b) valutazione del volume della MS che acquisisce il mezzo di contrasto. Può essere effettuata con una procedura manuale che permette di disegnare una ROI della zona di interesse nelle diverse fette dell'esame dalle quali viene ricostruito il volume (5). Questo procedimento può essere svolto automaticamente da un software di segmentazione con risparmio di tempo, ma necessita comunque di un intervento umano per controllare il posizionamento ed escludere aree di interferenza (ad esempio da vasi sanguigni);

c) RM dinamica basata sul calcolo di una curva di diffusione del mezzo di contrasto nella MS dopo infusione rapida dello stesso (6). In questo metodo, una serie di rapide sequenze consecutive viene registrata per calcolare una curva nella quale i parametri rilevanti sono la pendenza della prima fase (rate of early enhancement) ed il livello nella fase di stato (relative enhancement). La zona di interesse viene scelta sull'area di MS che acquisisce la maggiore quantità di mezzo di contrasto nel confronto tra la prima e l'ultima immagine. Il vantaggio di questa tecnica è quello di essere di rapida esecuzione e di fornire risultati numerici che sono ottimamente correlati con gli indici clinici di attività di malattia (Fig. 1).

La limitazione di queste tecniche è la necessità dell'utilizzo del mezzo di contrasto che è una sostanza costosa, potenzialmente, anche se rarissimamente, allergizzante, e con un minimo di invasività. Per questo motivo è opportuno approfondire l'utilizzo di sequenze che non lo utilizzano anche se con esse non è possibile differenziare chiaramente il liquido dalla MS. Abbiamo recentemente pubblicato i valori di riferimento normali dello spazio articolare delle articolazioni della mano e del polso valutati con una sequenza STIR senza uso di contrasto, che sopprimendo il grasso, permette di vedere iperintensa la MS ed il versamento (7). Il passo successivo sarà quello di studiare pazienti con AR seguendo nel tempo l'effetto della terapia.

Misurazione del danno articolare

Le lesioni ossee evidenziabili attraverso la RMN sono l'edema osseo e le erosioni. L'edema osseo, che è presente in numerose condizioni oltre all'artrite (traumi, algoneurodistrofia, artrosi), si vede solo con la RMN e potrebbe rappresentare una le-

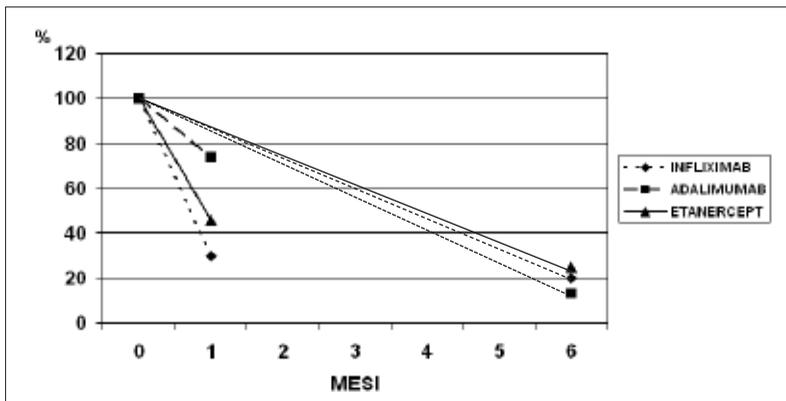


Figura 1 - Valutazione della vascolarizzazione sinoviale mediante risonanza magnetica dinamica. Esempio di diminuzione percentuale dell'enhancement della membrana sinoviale del polso in 3 pazienti con artrite reumatoide responder ai diversi farmaci biologici anti TNF α .

sione pre-erosiva. Esso si manifesta come diffusa iperintensità ossea trabecolare in sequenze T2 pesate o come segnale irregolarmente diminuito in sequenze T1 pesate. Le sequenze con soppressione del grasso sono ottimali per evidenziare questa lesione ossea (Fig. 2). Il segnale dell'edema osseo viene incrementato dopo l'infusione endovenosa di un mezzo di contrasto paramagnetico, ma in modo più sfumato ed irregolare di quello delle erosioni. In pazienti artrosici, è caratterizzato istologicamente da accumulo di liquido extracellulare ricco in eosinofili, presenza di cellule adipose rigonfie e necrosi iniziale delle cellule adipose (8).

In pazienti con algoneurodistrofia dell'anca trattati con decompressione chirurgica, la lesione anatomico-patologica era rappresentata da raccolta liquida interstiziale, con necrosi delle cellule adipose, rigenerazione fibrovascolare e segni di rimangiamento osseo osteoblastico (9).

L'erosione RMN è definita come perdita focale a margini netti del normale segnale a bassa intensità dell'osso corticale in immagini T1 pesate o come zona di iperintensità in sequenze T2 pesate. La RMN non è in realtà in grado di far vedere l'osso in quanto esso è privo di acqua, ma evidenzia solo il midollo in esso contenuto. La corticale è invece

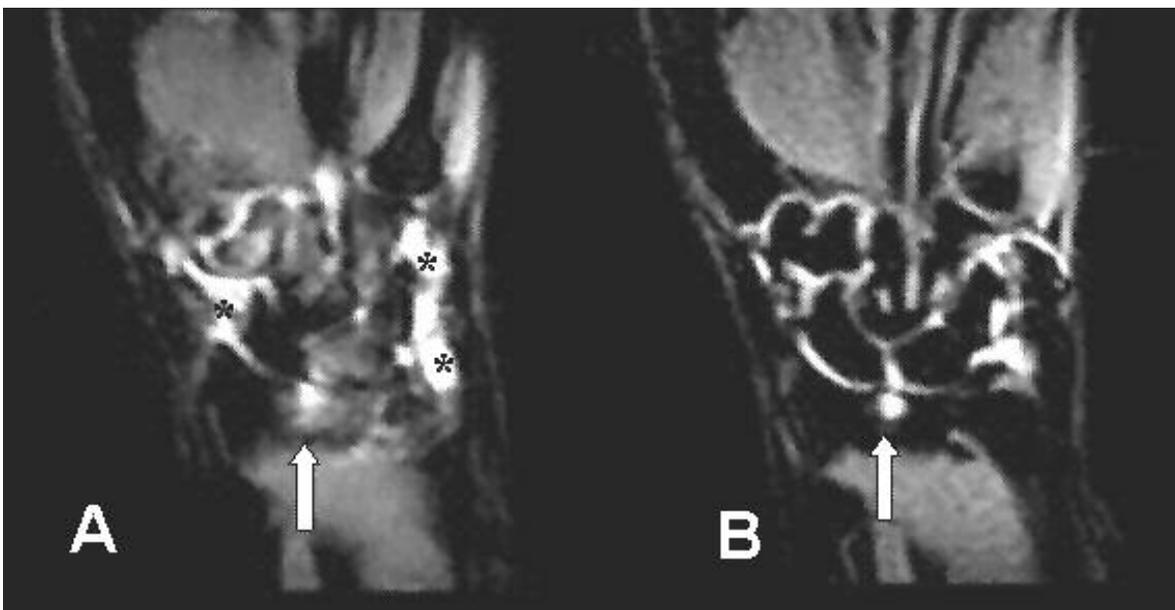


Figura 2 - Risonanze magnetiche del polso di una paziente con artrite reumatoide iniziale eseguite prima (A) e dopo 6 mesi di (B) trattamento con methotrexate e basse dosi di steroide. Sequenza STIR con soppressione del grasso sul piano coronale. La membrana ed il liquido sinoviale (asterischi) appaiono iperintensi, così come una erosione del radio (freccia). Si noti in A la presenza di edema osseo di trapezio, trapezoide, grand'osso, uncinato e semilunare, che scompare dopo la terapia (B).

ipointensa in tutte le sequenze perché non contiene midollo. La capacità di evidenziare erosioni dipende dalla distanza tra due sezioni contigue: quanto più questa è bassa tanto maggiore sarà la probabilità di evidenziare tutte le erosioni. È inoltre buona regola diagnosticare un'erosione solo se essa è identificabile almeno in due proiezioni, per evidenziare false immagini dovute alla variabilità anatomica od a effetti tecnici di volume parziale. Possono essere contate le erosioni o le ossa con erosioni, oppure calcolata la loro estensione in modo semiquantitativo o quantitativo. Il primo caso è quello dei criteri RAMRIS dove alle erosioni in un numero prefissato di ossa delle mani, viene dato un punteggio da 0 a 10 in base alla proporzione di osso interessato (0%, 1-10%, 11-20%). Altri autori hanno cercato di calcolare il volume delle erosioni con un apposito software (10). La capacità della RMN di evidenziare erosioni rispetto alla radiologia tradizionale è, a seconda dei vari studi, da 2 a 10 volte maggiore. In 10 pazienti con AR non recente seguiti annualmente per 5 anni con MRI del polso, il numero di ossa con erosioni visibili era 37 all'inizio del follow-up e 51 dopo un anno, mentre con la radiologia convenzionale era, rispettivamente pari a 9 e 15 (11). In questo studio, la RMN ha permesso di evidenziare il 77% delle erosioni con un anticipo rispetto alla radiologia tradizionale variabile tra 1 e 5 anni. Sempre in un anno, pazienti con AR precoce di meno di 6 mesi di durata hanno avuto una progressione del numero medio dei siti del carpo con erosioni da 2,1 ($\pm 2,7$) a 5 ($\pm 4,6$) (12). Il danno indotto dall'AR può essere evidenziato anche a livello tendineo, meniscale, legamentoso, e cartilagineo. Tuttavia, questi aspetti sono ancora scarsamente considerati nella valutazione di pazienti con AR.

Effetto della terapia

Sono stati pubblicati ormai diversi studi sulla valutazione RMN dell'effetto della terapia. In 26 pazienti con AR divisi in due gruppi che assumevano o solo DMARDs tradizionali o DMARDs in associazione a prednisone, le radiografie e RMN del polso dominante sono state eseguite a 0, 3, 6 e 12 mesi. Una riduzione del volume della MS era visibile alla RM già dopo 3 mesi nei pazienti trattati anche con steroide. Il volume della MS prediceva la comparsa di erosioni e queste erano evidenziate meglio dalla RM che non dalla radiografia tradizionale (13). Infatti, ad un anno la RMN evidenziava 22 nuove erosioni contro le 12 della radiologia tradizionale.

Di 28 pazienti, valutati a 5 mesi (range 1-12 mesi) dall'esordio dell'AR, il 75% aveva erosioni alla prima visita, l'81% dopo un anno e l'83% dopo 2 anni. Negli stessi intervalli, le ossa del polso con erosioni passavano da 64/420 (15,2%), a 88/405 (21,7%) e 104/360 (28,9%), rispettivamente. I 9 pazienti che hanno risposto al trattamento con DMARDs tradizionali con miglioramento di almeno il 50% della conta delle articolazioni dolorabili, di quelle tumefatte e dell'HAQ, con VES e PCR normali, non hanno avuto aumento del numero di erosioni, mentre i 15 che non hanno risposto hanno avuto un aumento di 4 punti dello score RAMRIS. In un altro lavoro, pazienti trattati con methotrexate (MTX) e infiltrazioni intraarticolari sviluppavano una media di 1 erosione RM in tre mesi a confronto di 7 in chi assumeva solo MTX (14). Bird et al. (15) hanno invece dimostrato che la RMN delle articolazioni metacarpofalangee della mano dominante non è superiore alle radiografie di entrambe le mani e dei polsi nel follow-up a 2 anni di pazienti con AR di lunga durata trattati con svariati farmaci tradizionali. La spiegazione può risiedere nel fatto che il metodo radiografico di Larsen, utilizzato in questo studio, aveva evidenziato soprattutto una diminuzione della rima articolare che non è inclusa nei parametri scelti dall'OMERACT per l'interpretazione della RMN. Inoltre l'intervallo tra i due esami è stato di due anni, mentre probabilmente un periodo più breve avrebbe favorito la RMN. Tuttavia, confrontando solo le articolazioni metacarpofalangee studiate con entrambi i metodi, la RMN era più sensibile. Questi risultati evidenziano l'importanza della scelta dell'adatta tecnica di imaging a seconda dello scopo dello studio e della sede delle lesioni, del tipo di paziente, della durata di malattia, e di quella del follow-up.

Come atteso, l'effetto di trattamenti particolarmente efficaci viene enfatizzato dalla RMN. Pazienti con RA di durata inferiore ai 12 mesi trattati con infliximab hanno presentato una diminuzione significativamente maggiore dello score OMERACT della sinovite e dell'edema osseo delle metacarpofalangee rispetto ai controlli. Nei pazienti che assumevano il biologico non si sono verificate nuove erosioni dopo un anno contro un numero imprecisato ma significativamente maggiore nei controlli (16). L'infliximab ha ridotto il volume della MS infiammata dopo un anno di trattamento in uno studio in aperto su 16 pazienti con AR (17). Il volume della MS era direttamente correlato al valore della DAS28. La RMN dinamica è stata uti-

lizzata per confrontare MTX e leflunomide: dopo 4 mesi ambedue i gruppi dimostravano un significativo miglioramento clinico e del RE, mentre la diminuzione del REE era maggiore nel gruppo trattato con leflunomide (18). Il follow-up del volume della cartilagine del ginocchio sembra essere meno utile in quanto esso non sembra variare nell'arco di 12 mesi (19).

ARTRITE PSORIASICA

Misurazione dell'attività di malattia e del danno articolare

Le metodiche di valutazione dell'attività di malattia e del danno articolare non differiscono da quelle utilizzate nell'AR per quanto concerne le articolazioni periferiche e da quelle utilizzate nella SpA per quanto riguarda l'interessamento assiale. Esse sono state oggetto di due recenti review (20, 21). Un elemento peculiare è l'entesi, il cui coinvolgimento flogistico è stata più volte descritto ma mai quantificato con metodi standardizzati.

Effetto della terapia

Gli studi longitudinali di pazienti con APs sono rari. Un confronto tra pazienti con AR di vecchia data, AR di durata inferiore a 3 anni, ed un gruppo di altri pazienti con artrite, che includevano artrite reattiva (16 pazienti), APs (8 pazienti) e connettivite mista (1 paziente), ha dimostrato che in una percentuale leggermente maggiore dei primi era evidente la visualizzazione della MS dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (22). L'edema osseo era più frequente nell'AR (68% dei pazienti) rispetto alle altre forme di artrite (17% dei pazienti). Nel follow-up ad un anno di buona parte dei pazienti dello studio precedente (23), in quelli con APs non si è osservato un aumento del volume della MS, né del numero di ossa con edema o con erosioni. La RMN della mano è stata utilizzata per valutare l'efficacia di alcuni tipi di trattamento dell'APs: l'impiego di correnti interferenziali, che potrebbero migliorare la psoriasi cutanea, non migliora l'APs come dimostrato dal lieve peggioramento di tumefazione dei tessuti molli, tendinite, diminuzione della rima articolare ed erosioni alla RMN di mani e piedi (24). La RMN, infine, è stata confrontata alla PET per seguire l'efficacia di un trattamento antinfiammatorio in un gruppo di pazienti con artrite del polso dovuta ad AR o APs. L'imaging nelle due condizioni era sovrapponibile ed era in grado di evidenziare diminuzioni del

volume della MS post-trattamento (25). L'utilizzo di farmaci biologici anti TNF- α ha un'indubbia efficacia nei pazienti con APs che, in alcuni casi, è stata studiata anche con RMN. Infliximab, in uno studio pilota eseguito prima della sua registrazione per l'APs, ha dimostrato di diminuire la sinovite, misurata con RMN dinamica, dell'83% (26).

SPONDILITE ANCHILOSANTE

Misurazione dell'attività di malattia

La SpA è una malattia peculiare dal punto di vista dell'imaging in quanto la sinovite non è facilmente evidenziabile mentre lo sono i danni ossei ad essa associati. Pertanto le variazioni che vengono ricercate sono soprattutto l'edema osseo a livello vertebrale e delle articolazioni sacro-iliache e la neoformazione di sindesmofiti vertebrali. Il primo, come già ricordato, può essere visualizzato solo dalla RMN, è un segno di attività di malattia, e rappresenta un indizio fondamentale per la diagnosi precoce e per seguire l'evoluzione della flogosi. Recentemente, Appel e collaboratori hanno studiato la corrispondenza immunoistochimica dell'edema osseo delle articolazioni zigoapofisarie di pazienti con SpA (27). Un infiltrato di cellule mononucleate ed una variabile componente di edema interstiziale sono stati osservati in tutti i pazienti, ma la correlazione con l'edema RMN era presente solo in un terzo. Questo sottogruppo di pazienti mostrava peraltro la maggiore estensione dell'edema istologico, suggerendo una correlazione quantitativa tra i due fenomeni: con un edema istologico minore del 30%, la RMN rimane normale.

Misurazione del danno articolare

Il danno osseo strutturale della spondilite, rappresentato da erosioni, sindesmofiti e anchilosi, è meglio apprezzabile sui radiogrammi per la difficoltà intrinseca della RMN di visualizzare l'osso. Tuttavia la progressione del danno radiologico è estremamente lenta e scarsamente utilizzabile per seguire l'effetto della terapia. In casi selezionati, la RMN può essere utilizzata per lo studio delle erosioni. Un indice RMN delle lesioni ossee, recentemente sviluppato, considera una gradazione da 0 a 6, dove i valori da 1 a 3 indicano l'estensione dell'edema osseo vertebrale, e quelli da 4 a 6 l'estensione delle successive erosioni (28). Questo indice ha una buona correlazione con altri metodi di valutazione radiologici ma non si dimostra su-

periore a questi per la valutazione di lesioni croniche della SpA, almeno nei tratti cervicale e lombare della colonna (29). Ciò non è vero per le alterazioni acute, né per il tratto dorsale della colonna che, oltre ad essere più frequentemente interessato dalla SpA è anche quello meno efficacemente studiato dalla radiologia tradizionale.

Effetto della terapia

In pazienti con SpA trattati con infliximab, si verifica una riduzione persistente delle manifestazioni RMN dell'infiammazione della colonna a due anni dall'inizio del trattamento (30). Un analogo risultato è stato osservato studiando le articolazioni sacro-iliache di pazienti spondilitici trattati con etanercept (31).

CONCLUSIONI

I vantaggi della RMN risultano evidenti dall'esame degli studi riportati nei precedenti paragrafi: la RMN valuta con un solo esame l'attività di malattia ed il danno strutturale, vede lesioni che altre tecniche, quali la radiologia tradizionale, la scintigrafia, la TC e gli ultrasuoni, non possono vedere, ed ha una elevata sensibilità al cambiamento. Sulla base di queste evidenze, Conaghan et al hanno sostenuto che gli studi che sfruttano la RMN per valutare le erosioni possono avere una durata di 3-6 mesi rispetto alla media di 12-24 mesi per quelli che utilizzano la radiologia convenzionale (32). Si può aggiungere che gli studi basati sulla RMN hanno bisogno di un numero molto inferiore di pazienti per provare l'efficacia di un trattamento. In effetti nell'AR, la RMN permette di identificare, rispetto alla radiologia tradizionale, il doppio di erosioni nella metà del tempo. Essa permette inoltre di valutare le modificazioni della sinovite in tempi molto brevi dell'ordine di 7-30 giorni, se si usa un trattamento di elevata efficacia quale gli anti TNF α .

Per quale ragione quindi la RMN non è ancora diventata la tecnica di riferimento per i trial clinici? I tre maggiori fattori che al momento impediscono che ciò accada sono la scarsa disponibilità di apparecchiature RMN, il costo elevato per esame e l'ancora insufficiente standardizzazione della tecnica. Mentre la radiologia tradizionale è poco costosa, presente ovunque e sufficientemente standardizzata, gli apparecchi RMN ad alto campo, pur essendo presenti in tutti gli ospedali maggiori, sono utilizzati a tempo pieno per lo studio di malat-

tie ritenute più impegnative e solo raramente vengono impiegati per l'apparato muscolo-scheletrico. Inoltre, la scarsa accettazione dell'esame da parte dei pazienti per problemi di claustrofobia e per la posizione indubbiamente scomoda che il paziente artritico deve assumere rendono molto difficile la ripetizione regolare dell'esame. L'avvento di apparecchiature dedicate a basso campo è probabilmente la soluzione di questi problemi. Gli apparecchi dedicati hanno un costo relativamente basso, possono rendere più efficienti quelli ad alto campo sottraendo loro esami per le articolazioni periferiche, sono senz'altro preferiti dai pazienti che possono introdurre nel magnete solo l'arto interessato, e offrono migliori garanzie per l'esatto riposizionamento dell'articolazione da studiare (33). La qualità diagnostica è sovrapponibile a quella degli apparecchi ad alto campo per la ricerca delle erosioni e la valutazione della sinovite. Qualche perplessità esiste ancora nella sensibilità della valutazione dell'edema osseo (34), anche se l'esempio riportato nella figura 2 suggerisce il contrario. Sono comunque allo studio sequenze innovative per migliorare la visualizzazione dell'edema osseo anche su questi apparecchi. Per quanto concerne la standardizzazione, sono stati fatti molti passi avanti soprattutto per merito del gruppo di studio dell'OMERACT. È opportuno ricordare che la standardizzazione della lettura radiografica delle lesioni artritiche è piuttosto recente ed ha necessitato di decenni di studi. La RMN è una tecnica giovane e viene utilizzata in campo reumatologico da non più di 10 anni. È quindi ipotizzabile che questo processo necessiti ancora di maturazione e possa avvenire nel prossimo futuro. Un evento cruciale potrebbe essere l'utilizzo della RMN in trial farmacologici controllati in cui questa tecnica possa essere confrontata con la radiologia tradizionale e con le scale cliniche.

La risposta al quesito iniziale è che la RMN è senza dubbio il metodo di riferimento per il follow-up dei pazienti con artrite. Questo assunto teorico potrebbe diventare pratica quotidiana già in un prossimo futuro. Una accelerazione in questo senso può essere data dalla disponibilità di farmaci biologici particolarmente efficaci e rapidi nell'azione il cui effetto non può validamente essere misurato con mezzi tradizionali di scarsa sensibilità. Come suggerisce Peterfy (35), la necessità di nuovi mezzi diagnostici è indotta dalla necessità di studiare farmaci più attivi: quando questi entrano nella pratica clinica comune estendono l'uso delle nuove tecniche anche al di fuori degli studi controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
2. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
3. Lassere M, McQueen F, Østergaard M, Conaghan P, Shnier R, Peterfy C, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI score. *J Rheumatol* 2003; 30: 1366-75.
4. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 1): i1-i55.
5. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 918-29.
6. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1207-13.
7. Parodi M, Silvestri E, Garlaschi G, Cimmino MA. How normal are the hands of normal controls? A study with dedicated magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 134-41.
8. Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology* 2000; 215: 835-40.
9. Plenck Jr H, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthoped Rel Res* 1997; 334: 73-84.
10. Sharp JT, Gardner JC, Bennett EM. Computer-based methods for measuring joint space and estimating erosion volume in the finger and wrist joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1378-86.
11. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2128-31.
12. McQueen F, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 859-68.
13. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemelä RK, Karjalainen A et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA - a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy observational study. *Rheumatology* 2006; e-pub ahead of print.
14. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage. A randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64-71.
15. Bird P, Kirkham B, Portek I, Shnier R, Joshua F, Edmonds J, et al. Documenting damage progression in a two-year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients with established disease (The DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1383-9.
16. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35.
17. Argyropoulou MI, Glatzouni A, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC, et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Bone Joint Spine* 2005; 72: 557-61.
18. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, Veale DJ, O'Connor PJ, Rigway JP, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 366-72.
19. Gandy SJ, Brett AD, Dieppe PA, Keen MC, Maciewicz RA, Taylor CJ, et al. Measurement of cartilage volumes in rheumatoid arthritis using MRI. *Br J Radiol* 2005; 78: 39-45.
20. McQueen F, Passere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 207 (doi:10.1186/ar1934).
21. D'Auria MC, Scarpa R, Parodi M, Silvestri E, Garlaschi G, Cimmino MA. La risonanza magnetica delle articolazioni periferiche nell'artrite psoriasica. *Reumatismo in press*.
22. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Dannsekiold-Samsøe, Boesen J, Bliddal H. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patient with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol* 2001; 28: 2193-200.
23. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Dannsekiold-Samsøe, et al. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 2002; 12: 1203-10.
24. Walzer UA Uhl M, Weiner SM, Warnatz K, Lange-Nolde A, Dertinger H, et al. Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 904-7.
25. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, Fischman

- AJ, Simon LS, Rubin RH, et al. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[f-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Radiology* 1995; 196: 647-55
26. Antoni C, Dechant C, Lorenz H-M, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Care Res* 2002; 47: 506-12.
27. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ehardt H, Dreiman M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R143.
28. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1126-36.
29. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann K-G, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1046-55.
30. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after two years of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology* 2005; 44: 1525-30.
31. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1305-10.
32. Conaghan PG, McQueen FM, Peterfy CG, Lassere MN, Ejlertsen B, Bird P, et al. The evidence for magnetic resonance imaging as an outcome measure in proof-of-concept rheumatoid arthritis studies. *J Rheumatol* 2005; 32: 2465-9.
33. McQueen FM, Crebbe J, Stewart N, Cimmino MA, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Cimmino et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 674-6.
34. Ejlertsen B, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1280-7.
35. Peterfy CG. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis: the evolution of clinical applications through clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 375-96.