

# La storia naturale della spondilite anchilosante nel XXI secolo

## *The natural history of ankylosing spondylitis in the 21<sup>st</sup> century*

P. Frallonardo, R. Ramonda, A. Lo Nigro, V. Modesti, C. Campana, L. Punzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova

### SUMMARY

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that affects the axial skeleton and evolves in stiffness followed by ankylosis and disability. However, it may be difficult to exactly establish the natural history of the disease and the influence of risk factors of progression, since most patients are treated with various pharmacologic or non-pharmacologic agents, which may potentially influence the natural progression of the disease. In this context, we report here a very interesting case of a 40 year old man, presented to our outpatient clinic, 28 years after the onset of AS. Previously for personal reasons, did not choose not to undergo any treatment. This case allows us to evaluate the natural radiological progression of the disease and the influence of predictive risk factors.

Reumatismo, 2011; 63 (1): 49-54

### ■ INTRODUZIONE

La spondilite anchilosante (SA) fa parte del gruppo delle spondiloartriti sieronegative, malattie articolari che condividono numerosi aspetti anatomo-patologici, clinici e radiologici, rappresentandone il capostipite (1).

È una patologia infiammatoria cronica che interessa prevalentemente lo scheletro assiale (colonna vertebrale, sacroiliache, articolazioni costo-vertebrali) determinandone una diffusa rigidità. Il processo infiammatorio colpisce principalmente le entesi con riassorbimento dell'osso subcondrale e successiva neoapposizione ossea periostale (2, 3).

Più rara è l'artrite periferica, generalmente monoartrite o oligoartrite asimmetrica, che interessa prevalentemente le grosse articolazioni degli arti inferiori (4, 5). La prevalenza della malattia è variabile tra 0,01-0,9%, come risulta da differenti studi epi-

demiologici (6, 7); in Italia risulta essere lo 0,37% nella popolazione (8).

L'evoluzione naturale della malattia consiste nella perdita della lordosi lombare con atrofia della muscolatura e, per compenso, accentuazione della cifosi toracica, con appiattimento della curva lordotica cervicale. L'impegno dell'articolazione coxo-femorale (CF) porta a contratture in flessione sul tronco con conseguente flessione compensatoria dell'articolazione del ginocchio.

I principali quadri clinici della SA sono rappresentati in Tabella I.

### ■ CASO CLINICO

LR, maschio di 40 anni, con diagnosi di SA posta all'età di 18 anni. Il paziente, fin dall'esordio della malattia, aveva rifiutato qualsiasi provvedimento terapeutico, per una scelta personale. Riferiva familiarità

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Paola Frallonardo  
Cattedra e U.O.C. di Reumatologia  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova.  
Tel: 049 8212190  
Fax: 049 8212191  
E-mail: paola.frallonardo@tin.it

Tabella I - Principali quadri clinici della SA (1).

Forme cliniche	Età di esordio	Manifestazioni cliniche articolari tipiche	Manifestazioni extra-articolari
Classica M/F=9/1	II III decade	Lombalgia cronica, dolore infiammatorio al rachide  Sacroileite: dolore gluteo basculante o tipo sciatica mozza  Entesite o infiammazione inserzionali: - costo- sternali - processi spinosi - creste iliache - grandi trocanteri - tuberosità ischiatiche - tubercoli tibiali	Occhio: uveite anteriore, iridociclite  Intestino: lesioni coloileoscopiche 30%  Polmone: fibrosi apicale 2%; ridotte escursioni respiratorie  Cuore/vasi: aortite ascendente con insufficienza aortica, BAV°
Tardiva	IV-VI decade	Oligoartrite AAIL*	Rene/vie urinarie: nefrite iatrogena, nefropatia IgA, prostatite cronica
Femminile		Impegno Periferico Rachide cervicale Osteite pubica	
Giovanile	<16 anni	Oligoartrite AAIL*	

\*AAIL = arti inferiori

°BAV = blocco atrio-ventricolare

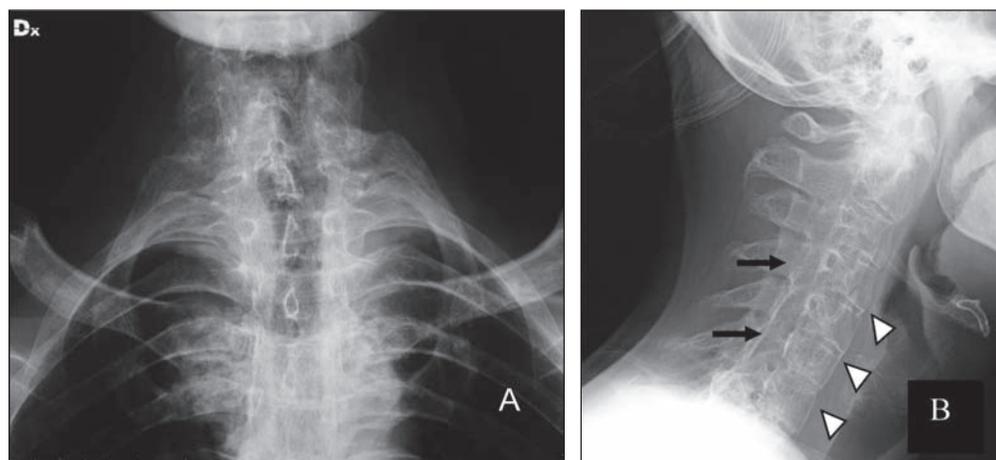
per diabete mellito, ipertensione arteriosa, ictus cerebri, infarto miocardico acuto, sclerosi multipla (sorella), rettocolite ulcerosa (fratello), artrite reumatoide (zia paterna).

Dall'età di 12 anni manifestava dolore alla CF sinistra con progressivo blocco funzionale a 15 anni. All'età di 18 anni compariva dolore alla CF controlaterale con lombal-

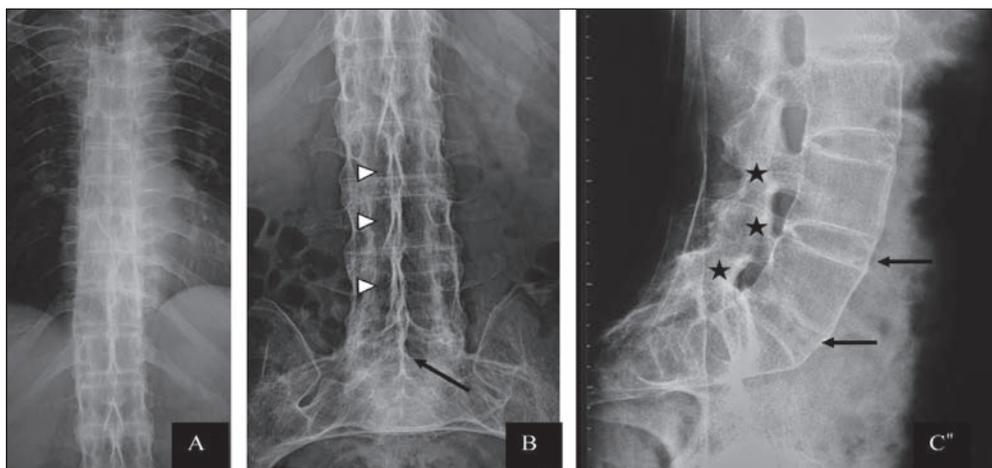
gia e rigidità ad insorgenza notturna ed accentuazione al risveglio.

Il dolore lombare era insidioso e difficilmente localizzabile, basculante, peggiorava con l'inattività.

Gli esami biomorali evidenziavano un lieve aumento degli indici di infiammazione (VES 38 mm I h; PCR 1,4 mg/dL,  $\alpha 2$  globuline 12,5%), e la tipizzazione HLA



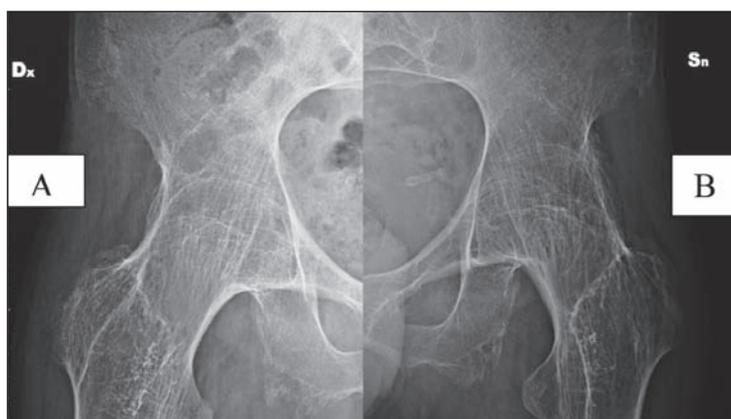
**Figura 1** - A) radiogramma della colonna cervicale in proiezione postero-anteriore e B) latero-laterale. Diffusa anchilosi delle articolazioni interapofisarie (frecce); squaring dei corpi vertebrali, sindesmofiti marginali (punte di frecce).



**Figura 2** - Radiogrammi della colonna: A) dorsale in proiezione postero-anteriore: colonna a “canna di bambù”. B) lombare in proiezione postero-anteriore: “segno del pugnale” (freccia); “segno del binario a cremagliera” (punte di freccia) per ossificazione capsulare diffusa delle articolazioni interapofisarie e dei legamenti interspinosi. C) lombare in proiezione latero-laterale: sindesmofiti (freccie); anchilosi delle articolazioni interapofisarie (stelle).



**Figura 3** - Radiogramma del bacino: sacroileite di IV grado. Anchilosi delle SI e della sinfisi pubica. Marcati e diffusi segni di entesopatia calcifica specie a livello dei rami ischio-pubici.



**Figura 4** - A) e B) radiogrammi delle articolazioni C-F con anchilosi completa; evidente la migrazione assiale delle teste femorali verso l’acetabolo.

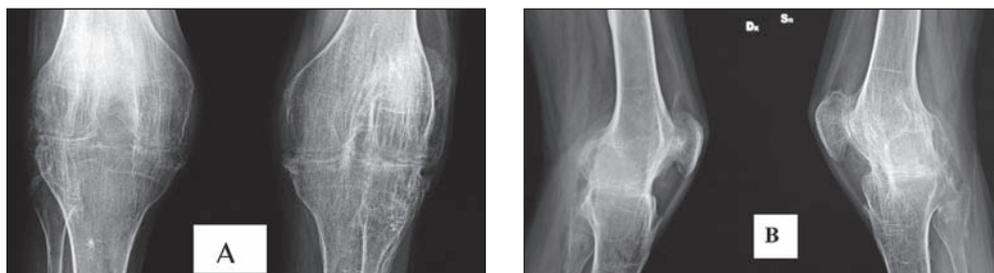
evidenziava la presenza degli antigeni A2, A28, B27, B35.

La radiologia convenzionale mostrava una sacroileite di grado II bilaterale; pertanto veniva posta diagnosi di SA HLA B27 +, secondo i criteri diagnostici di NewYork modificati (9).

Al momento della diagnosi veniva consigliata terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) che non aveva mai assunto. Il paziente riferiva che a 22 anni

aveva avuto un blocco funzionale completo di entrambe le CF; il referto radiografico del bacino riportava anchilosi delle CF e delle sacroiliache (SI). A 27 anni compariva uveite con andamento recidivante, responsiva agli steroidi per uso topico. A 30 anni riferiva una grave limitazione della mobilità del rachide e delle anche.

Nel luglio 2009 il paziente giungeva alla nostra osservazione e si presentava in stazione eretta obbligata, con l’impossibilità del-



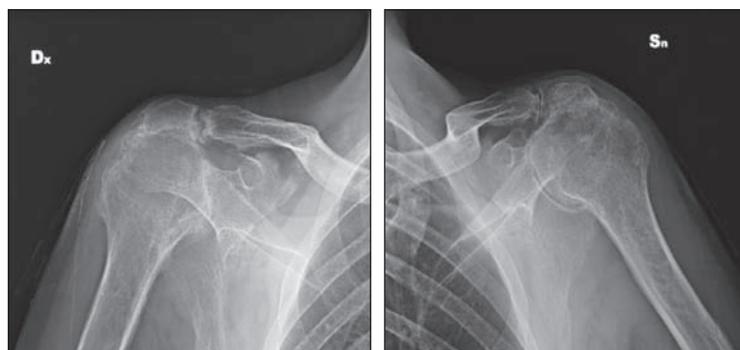
**Figura 5** - Radiogrammi di ginocchio destro e sinistro in A) proiezione antero-posteriore: anchilosi completa dell'articolazione femoro-tibiale; B) proiezione laterale: anchilosi completa delle articolazioni femoro-rotulea e femoro-tibiale bilateralmente.

la posizione seduta, l'alternativa posturale era il clinostatismo a causa dell'anchilosi completa.

La mobilità era parzialmente conservata a carico delle articolazioni gleno-omerali e tibio-tarsiche.

Negava dolore articolare, non segni di artrite periferica. Gli indici clinici, funzionali e metrologici risultavano: VAS=0, BASFI=100, BASDAI=60, (non dolore ma rigidità completa), BASMI=9, HAQ-S=3. MASES=0. L'espansibilità toracica risultava <2,5 cm.

Le immagini radiografiche sono riportate nelle figure 1 (A,B), 2 (A,B,C), 3, 4 (A,B), 5 (A,B), 6 (A,B).



**Figura 6** - A) e B) Radiogrammi delle spalle. Marcatamente ridotto lo spazio articolare gleno-omeroale e lo spazio sottoacromiale; marcate alterazioni dei profili ossei per la presenza di aree osteorarefacenti ed osteoproduttive, specie sul versante supero-laterale della testa omerale. Marcata aspetti degenerativi con analoghe caratteristiche anche a carico delle articolazioni acromion-claveari, specie a destra. Irregolari i profili coracoidei.

## ■ DISCUSSIONE

Il caso riportato rappresenta un esempio di evoluzione naturale della SA, di raro riscontro in questi ultimi anni.

L'introduzione di nuovi farmaci efficaci, in particolare gli anti-TNF (10-14), ha portato, nel tempo, ad una maggiore diffusione delle conoscenze sulle caratteristiche della malattia, sia da parte dei pazienti che dei medici di medicina generale, con conseguente maggiore attenzione alla diagnosi precoce (15, 16).

Anche in epoca precedente gli anti-TNF, questi malati venivano trattati con strumenti terapeutici di vario tipo, a scopo sintomatico (17, 18), anche in assenza di una diagnosi certa. Per cui è raro osservare un paziente che non ha mai assunto "volontariamente" alcuna terapia pur in presenza di una diagnosi già posta.

La decisione di non curarsi non può attribuirsi alla benignità della SA, visto che il paziente riferiva sintomi e segni rilevanti sin dall'infanzia, con conseguenti visite mediche che avevano già individuato la malattia, ma senza convincere il paziente alla indispensabilità della cura.

Nel caso specifico, a parte l'interesse delle immagini radiografiche "d'altri tempi", vi è la conferma di alcuni importanti rischi di progressione presenti in questo paziente, quali l'età giovanile, il sesso maschile, l'impegno delle articolazioni coxo-femorali, ginocchi e gleno-omerali a cui peraltro va aggiunto l'impegno viscerale rappresentato dall'uveite.

A partire da queste importanti evidenze,

anche sulla velocità di progressione della malattia, sembrano largamente giustificate le avvertenze circa l'opportunità di trattare precocemente i pazienti con SA, così come suggerito dalle raccomandazioni ASAS-EULAR 2009 (19).

#### RIASSUNTO

*La spondilite anchilosante (SA), capostipite del gruppo delle spondiloartriti sieronegative, è una malattia infiammatoria cronica che interessa prevalentemente lo scheletro assiale determinandone una diffusa rigidità, con evoluzione verso l'anchilosi e la disabilità. Tuttavia, è generalmente difficile valutare l'evoluzione naturale della malattia e la possibile influenza dei vari fattori di rischio di progressione, in quanto la maggior parte dei pazienti fa ricorso a vari mezzi terapeutici, anche non farmacologici, che possono potenzialmente modificarne la naturale evoluzione. Per questo, riteniamo interessante descrivere il caso di un paziente di 40 anni, giunto recentemente alla nostra osservazione, dopo 28 anni dall'esordio della SA, dopo aver deciso, per motivi personali, di non far ricorso ad alcuna terapia. Questo caso ci consente, quindi, di valutare la progressione radiologica naturale della malattia e l'influenza di fattori di rischio predittivi.*

**Parole chiave:** Spondilite anchilosante, anchilosi, spondiloartriti, radiologia, terapia.

**Key words:** Ankylosing spondylitis, ankylosis, spondyloarthritis, imaging, therapy.

#### ■ BIBLIOGRAFIA

1. Todesco S, Gambari PF, Punzi L. Malattie Reumatiche McGraw-Hill, 2007.
2. Benjamin M, McGonagle D. The entheses organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 57-70
3. D'Agostino MA, Palazzi C, Olivieri I. Entesal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl 55): S50-5.
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 375-80.
5. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1-3.
6. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 850-5.
7. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 310-7
8. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in a Italian population sample: result of a regional community-based study. The MAPPING study. *Clin Exp Rheum* 2005; 23: 819-28.
9. 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.
10. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Raccomandazioni per l'inizio.
11. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle D, Wendling E, Lepessailles L, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1280-5.
12. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2224-33.
13. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 302-4.
14. Heldmann F, Dybowski F, Saracbas-Zender E, Fendler C, Braun J. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 325-31.
15. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1520-7.
16. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett

- AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 381-7.
17. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008; 47: 355-61.
  18. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
  19. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, Feldtkeller E, and Braun J, on behalf of the PARE/EULAR patient initiative group. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis-the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1381-6.