

La semeiotica della “early arthritis”

Semeiology of “early arthritis”

M. Padovan, M. Govoni, F. Trotta

Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Ferrara

SUMMARY

The main problems related to “early arthritis” are making an accurate diagnosis and predicting the outcome. Clinical evidence strongly suggest that structural damage occur early and that early DMARD treatment improves the long term outcome of disease. Clinical criteria would facilitate early referral of the patients to establish the risk of persistent disease. From the “early arthritis clinics” (E.A.C.) experience has been developed a set of diagnostic criteria characterized by an excellent ability to discriminate, at the first visit, between self-limiting, persistent non-erosive and persistent erosive arthritis. The proposed set consists of 7 criteria: symptom duration (6 weeks – 6 months), morning stiffness of at least 1 hour, arthritis in ≥ 3 joints, bilateral compression pain in the metatarsophalangeal joints, IgM-rheumatoid factor positivity, anti-cyclic-citrullinated-peptide antibody positivity and erosions on radiographs of the hands or feet. This approach requests an easy organization to simplify the access to sanitary services and represents an hard challenge both for rheumatologist and health administration.

Reumatismo, 2003; 55(3):187-194

INTRODUZIONE

Il tema della “early arthritis” si è andato sviluppando solamente in tempi relativamente recenti. Ancora poco più di un decennio fa l’argomento era definito “terra incognita” e prima degli anni ’90 si ritrovavano in letteratura solamente pochi contributi dedicati a questa problematica. Inizialmente limitata ad alcuni paesi europei (U.K, Olanda, Paesi Scandinavi), l’attenzione sulle fasi di debutto della flogosi articolare cronica si è estesa sempre più, fino alla istituzione di strutture dedicate allo studio di questa popolazione di pazienti, le cosiddette “early arthritis clinics” (E.A.C.).

Le informazioni fino ad ora raccolte rendono ormai “evidence based” l’utilità di un approccio diagnostico e terapeutico precoce dei reumatismi infiammatori cronici. Tra le numerose citazioni possibili,

alcuni dati della letteratura più recente sembrano essere particolarmente significativi:

1. il fatto che il danno articolare occorre precocemente;
2. l’evidenza che un trattamento precoce è in grado di resettare la velocità di progressione della malattia.

Secondo quanto emerge da trial clinici controllati, un danno erosivo è documentabile con la radiologia convenzionale nei primi due anni di malattia in oltre il 70% dei casi (1). Utilizzando metodiche più sensibili come la risonanza magnetica, il danno erosivo si riscontra molto più precocemente, essendo evidente in oltre il 50% dei casi entro i primi 6 mesi dal debutto dei sintomi.

Esistono, inoltre, prove documentate che l’inserimento di un DMARD in fase precoce è correlato con una minore evolutività del danno radiologico. Si è addirittura dimostrato che un trattamento con un farmaco non particolarmente incisivo come l’idrossiclorochina per un periodo limitato di tempo (9 mesi) è già sufficiente a produrre una differenza significativa di “outcome”. Inoltre, una energica terapia di induzione iniziale, come quella prevista dal protocollo dello studio COBRA, è in grado di resettare la velocità di progressione radiolo-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Melissa Padovan,
Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
C.so Giovecca 203, 44100 Ferrara
E-mail: melipadovan@yahoo.it

gica dell'artrite con un effetto che persiste a diversi anni di distanza, qualunque sia stato l'atteggiamento terapeutico successivo (2, 3).

Queste evidenze sono riassunte nell'affermazione che la fase early di malattia rappresenta per il clinico una "window of opportunity" da non lasciarsi sfuggire.

DEFINIZIONE NOSOLOGICA

Per le fasi iniziali del processo flogistico articolare cronico sono stati impiegati diversi eponimi: "early arthritis", "early inflammatory (poli)arthritis", "early rheumatoid arthritis". La questione non è puramente semantica in quanto l'aggiunta del termine "reumatoide" implica il concetto di una ben precisa connotazione patologica. Anche il termine temporale entro il quale debba intendersi compresa la "early arthritis" non è a tutt'oggi definito. Il riferimento, inizialmente previsto, di definire "early" le forme comprese entro i primi 3 anni di malattia, si è andato progressivamente riducendo (4).

Secondo l'opinione dei reumatologi intervenuti in due successivi congressi EULAR, si dovrebbe parlare di "early arthritis" per le forme con esordio di malattia non superiore a 3 mesi, termine che, realtisticamente, appare alquanto restrittivo.

Anche i criteri diagnostici non sono stati ancora definiti, essendo per molti autori l'opinione del reumatologo il "gold standard" di riferimento.

Nel 1987 l'American College of Rheumatology (ACR) ha pubblicato il ben noto set di criteri per la classificazione dell'artrite reumatoide, presentato sia sottoforma di lista che come albero decisionale (5). Benché proposti come criteri classificativi, i criteri ACR vengono abitualmente utilizzati come criteri diagnostici al fine di selezionare le ca-

sistiche per gli studi sull'artrite reumatoide (Tab. I). Come è noto si tratta di un set di criteri elaborati su una casistica di artriti reumatoidi stabilizzate, con un'età media di malattia piuttosto elevata (7.7 anni), per la cui identificazione si sono rivelati dotati di una elevata sensibilità e specificità (rispettivamente 83.5-90% e 86-90%). Quando questo set di criteri viene utilizzato per differenziare le forme iniziali, sensibilità e specificità scendono al 57% e 47%. Ulteriore differenza nelle performance dei criteri si ottiene utilizzando le diverse formulazioni proposte: i criteri a lista sembrerebbero, infatti, più specifici rispetto all'albero decisionale che offre, invece, una maggior sensibilità (6, 7).

La necessità emergente è, dunque, quella di dotarsi di criteri che tengano conto di indicatori prognostici identificabili in fase precoce di malattia, primariamente mirati a prevedere la persistenza delle manifestazioni e la loro severità. Oltre all'obiettività clinico-laboratoristica, la sempre maggior sensibilità delle tecniche di imaging potrebbe costituire un ulteriore elemento in grado di modificare notevolmente la possibilità di prevedere la severità della malattia.

CLINICA

Obiettivo primario per il clinico è quello di individuare elementi valutabili all'esordio di malattia con elevata capacità predittiva di evoluzione in artrite reumatoide. Nelle esperienze fino ad ora accumulate, di volta in volta è risultata diversa la numerosità delle articolazioni interessate, il tempo di persistenza dei fenomeni essudativi articolari e la latenza fra l'esordio della sintomatologia e la prima valutazione specialistica (8, 9).

Gli elementi di attenzione che emergono sono due: il tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi e la prima visita medica, effettuata di solito dal medico di medicina generale, e la latenza fra la prima valutazione medica e la formulazione della diagnosi. Le stime di questo tempo nel suo complesso si collocano in una media di 18 settimane per casi di artrite reumatoide simmetrica e sieropositiva per il fattore reumatoide (4).

Da queste osservazioni emerge forte l'esigenza di individuare elementi in grado di supportare e guidare la prima valutazione clinica del paziente in maniera da indirizzare quanto più precocemente possibile la diagnosi, anche quando si osservi la malattia in una sua fase estremamente "early" e a

Tabella I - Criteri classificativi ACR (1987): list form.

| |
|--|
| 1. Rigidità mattutina (≥ 1 ora) |
| 2. Artrite ≥ 3 articolazioni (MCF, IFP, polsi, gomiti, caviglie, MTF) |
| 3. Artrite di almeno 1 articolazione della mano (polso, MCF, IFP) |
| 4. Artrite simmetrica (bilaterale a carico della medesima area articolare) |
| 5. Noduli reumatoidi |
| 6. Positività del fattore reumatoide (con metodo risultante positivo in $< 5\%$ dei controlli normali) |
| 7. Modifiche radiologiche (erosioni) |
| N.B. Criteri 1,2,3,4 presenti per almeno 6 settimane Modificata da Arnett et al, 1988 |

farlo sia un medico non specialista in reumatologia. In altre parole occorre concentrare l'attenzione più sul percorso diagnostico che non su veri e propri criteri diagnostici (10).

Secondo quanto proposto dalle più recenti analisi della letteratura gli elementi essenziali che supportano il sospetto clinico di artrite reumatoide sono:

1. il coinvolgimento flogistico di 3 o più articolazioni;
2. l'interessamento delle articolazioni metatarsofalangee e metacarpofalangee con "segno della gronda" positivo;
3. una rigidità mattutina uguale o maggiore di 30 minuti.

Il "segno della gronda" è una manovra semplice ed utile per valutare il coinvolgimento delle piccole articolazioni metacarpofalangee e metatarsofalangee, il cui interesse clinico è stato validato proprio nella "early arthritis" (11).

In termini di diagnostica clinica è bene notare che una terapia corticosteroidica o antiinfiammatoria può mascherare le caratteristiche della malattia ed è pertanto raccomandabile non intraprenderla prima della diagnosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Di fronte ad un paziente con esordio recente di sintomi flogistici articolari le diagnosi possibili sono molteplici (Tab. II).

Molte forme, come ad esempio le artriti post-virali, possono mimare un quadro poliartritico simmetrico tipico dell'artrite reumatoide e perfino soddisfare i criteri ACR. In questo caso solo la cronicità

funge da elemento distintivo. Gli esami di laboratorio possono essere poco significativi in una notevole percentuale di casi. L'artrite, poi, può coesistere con altre malattie reumatiche e il reperto radiografico può non essere di univoca interpretazione o confondente. Spesso nella fase iniziale si assiste ad una buona risposta ai FANS ed anche questo elemento può indurre ad erronee conclusioni diagnostiche.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Le tecniche di imaging attualmente disponibili consentono di cogliere con estrema precocità e dettaglio elementi utili a identificare la "early arthritis". La *radiologia convenzionale* rimane il "gold standard" di riferimento per la misura del danno articolare e per la valutazione della sua evoluzione nel tempo. L'erosione si identifica in una interruzione focale della corticale ossea che nella "early arthritis" ha una prevalenza variabile (8-40%) (Fig. 1). Non va dimenticato che la radiografia convenzionale può anche essere negativa nei primi 6-12 mesi dall'esordio clinico, ma che il 75% dei pazienti sviluppa questo segno radiologico entro i primi 2 anni dall'esordio (12).

L'*ecografia articolare* con l'impiego di sonde lineari ad alta frequenza possiede un elevato dettaglio anatomico nello studio della membrana sinoviale, dei tendini, delle guaine, dei muscoli, delle borse e dei noduli extrarticolari, come pure della cartilagine e della corticale ossea. Con sonde da 20 MHz questa tecnica si dimostra ottimale nell'individuazione precoce di erosioni non visibili alla ra-

Tabella II - Diagnosi differenziale della "early arthritis".

| |
|--------------------------------------|
| <i>Artropatie infiammatorie</i> |
| Entesoartriti (artrite psoriasica) |
| Artriti reattive |
| Artriti post-virali |
| Condrocalcinosi |
| <i>Gotta senile (poliarticolare)</i> |
| <i>Connettiviti</i> |
| Lupus eritematoso sistemico |
| Connettiviti indifferenziate |
| Vasculiti |
| <i>Altre malattie</i> |
| Sarcoidosi |
| Polimialgia reumatica |
| Sindromi paraneoplastiche |
| Modificata da Quinn et al., 2001 |

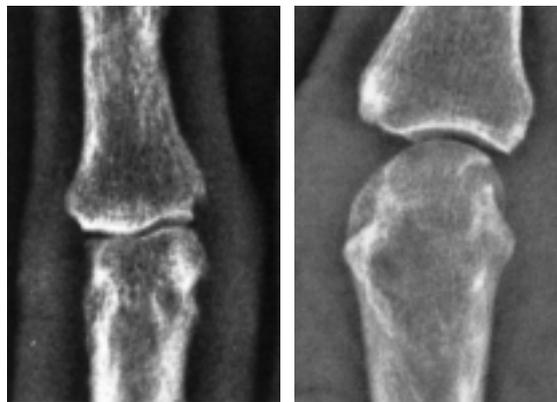


Figura 1 - Erosioni marginali a carico delle articolazioni metacarpofalangee ed interfalangee in casi di artrite reumatoide di recente insorgenza (< 1 anno) studiati con radiologia convenzionale.



Figura 2 - Scintigrafia trifasica con captazione spiccata e simmetrica del radiofarmaco ai polsi e alle metacarpofalangee.

diografia standard (13, 14). Lo studio ecografico con metodica power-doppler fornisce, inoltre, preziose informazioni sulla vascolarizzazione del panno sinoviale e sulla sua attività flogistica (15).

La *scintigrafia articolare*, mediante l'impiego di difosfonati radiomarcanti, permette lo studio delle aree di attivo rimaneggiamento osseo (16). In fase precoce di malattia consente l'identificazione delle sedi articolari attive, anche se non ancora clinicamente evidenti e la valutazione della tipologia dell'interessamento (pattern flogistico-focale di captazione) (17) (Fig. 2).

La *risonanza magnetica*, grazie alla sua globalità di osservazione e alla multiplanarietà dei piani di

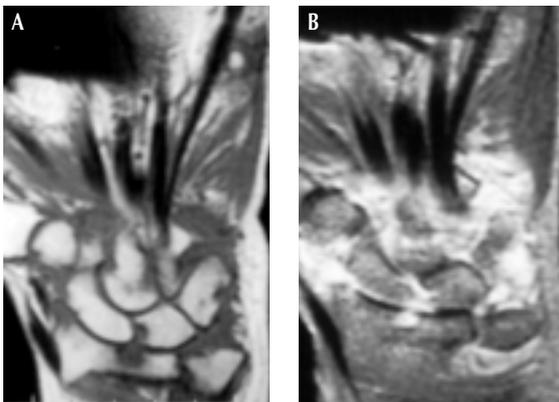


Figura 3a, b - Quadro RM con evidente sinovite a carico del carpo in un caso di artrite reumatoide di recente insorgenza (3a. T2 con alto segnale della sinovite; 3b. T1 con enhancement post-contrasto).

studio, fornisce immagini ad elevata risoluzione e sensibilità di tutte le strutture articolari e periarticolari. La tecnica rileva precocemente la presenza di sinovite ed è in grado di dare indicazioni sull'attività del panno sinoviale mediante lo studio del "contrast enhancement" (18). È estremamente precoce nell'individuazione di erosioni, con una sensibilità comparabile a quella dell'ecografia articolare e di molto superiore a quella della radiologia convenzionale (19, 20). Lo studio RM dell'edema osseo ("bone lesion"), quale elemento predittivo della futura erosione è appannaggio elettivo di questa tecnica (21) (Fig. 3 e 4).

Non è compito semplice destreggiarsi fra le varie metodiche e identificare quella più redditizia al momento giusto. La radiologia convenzionale è un importante end-point negli studi clinici, ottenibile a basso costo, che tuttavia non consente l'identifica-

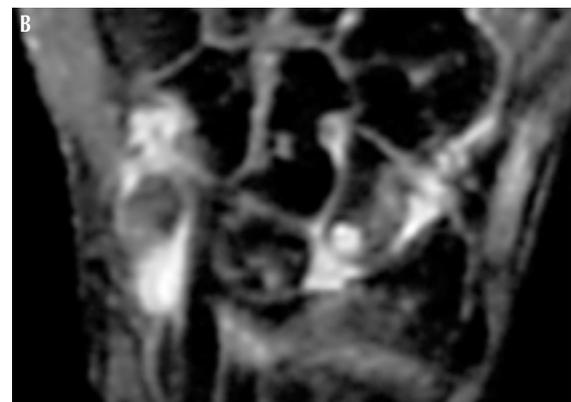
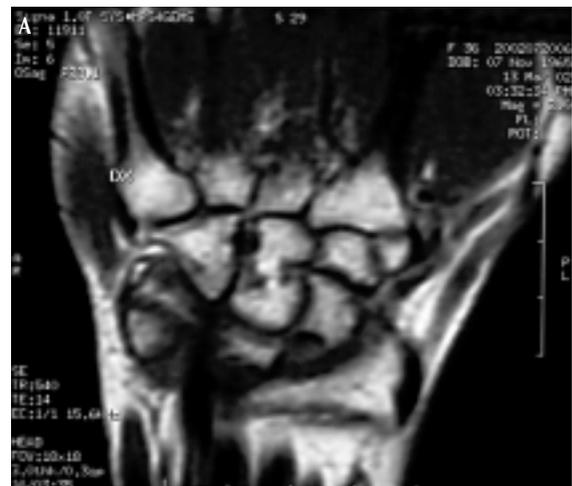


Figura 4a, b - Quadro RM con erosioni a carico delle ossa carpalie in un caso di artrite reumatoide di recente insorgenza. (4a. perdita di segnale osseo a livello delle erosioni; 4b. enhancement post-contrastografico in T1).

zione precoce delle erosioni, non rileva la sinovite e studia solo indirettamente la flogosi tendinea periarticolare. La validità della tecnica ecografica, per quanto precoce e sensibile, è gravata da una visione settoriale e puntiforme del fenomeno flogistico ed è operatore-dipendente. La scintigrafia articolare è sensibile nel rilevare le sedi flogistiche ma aspecifica nell'attribuzione diagnostica delle stesse e dotata di scarso potere di risoluzione anatomica. La RM sembra oggi la metodica con miglior accuratezza iconografica e spiccata precocità diagnostica. I suoi elevati costi, tuttavia, unitamente alla ancora limitata accessibilità delle macchine, costituiscono i limiti maggiori al suo impiego routinario (22).

INDICATORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA E SEVERITÀ

Il decorso delle "early arthritis" non è omogeneo; l'approccio ad un'artrite in fase "early" non può, quindi, limitarsi al semplice inquadramento diagnostico e non può prescindere dalla valutazione del rischio di persistenza della flogosi con le note conseguenze sulla disabilità e la qualità di vita.

Secondo quanto proposto negli anni scorsi dal gruppo di Leeds un'artrite simmetrica alle metacarpofalangee persistente per 12 settimane costituisce il miglior predittore di cronicità. L'estensione del criterio temporale a 12 settimane, rispetto alle 6 settimane dei criteri ACR, riduce la possibilità di includere forme autolimitanti. Gli altri parametri predittivi di severità considerati sono: il sesso femminile, la positività del fattore reumatoide, l'elevazione sierica della proteina C reattiva ($> 19 \text{ mg/l}$), la presenza di alleli HLA-DRB1, il deterioramento funzionale misurato con l'Health Assessment Questionnaire (HAQ). L'insieme di questi parametri correla positivamente anche con il danno articolare misurato in termini di danno radiologico e funzionale. Se usato nella pratica clinica questo sistema conserva il 70-80% di predittività. Per i pazienti con score > 3 alla valutazione basale è prevedibile una evoluzione severa di malattia e per loro deve essere presa in considerazione la terapia maggiormente aggressiva (4).

Dagli studi prospettici condotti su casistiche di poliartriti indifferenziate emerge che la positività del fattore reumatoide è un ottimo predittore di persistenza, apportando un rischio relativo di 5.31 con 79% di sensibilità e 89% di specificità (23). Se

combinato con l'elevazione della VES $> 30 \text{ mm/h}$ la sua specificità cresce ulteriormente (94%) al discapito della sensibilità che cala a 49% (24, 25).

In campo genetico, è stata discussa la suscettibilità per forme di artrite erosiva in pazienti portatori di allele HLA-DR4 (26). In effetti l'omozigosi per HLA-DRB1 *0404 sembra correlare positivamente con lo sviluppo di un'artrite infiammatoria sieropositiva per il fattore reumatoide (RR 3.3). La concomitante presenza di allele HLA-DRB1*01 conferirebbe maggior severità erosiva al quadro (27). Altrettanto discussa è la validità diagnostica della presenza di anticorpi anti-citrullina. Il loro dosaggio presenta un'eccellente specificità per l'artrite reumatoide. Il valore predittivo per forme erosive a due anni di follow-up è tuttora oggetto di studio e, comunque, sembrerebbe accresciuto fino al 91% dalla concomitante presenza del fattore reumatoide (28, 29).

Tra le presentazioni articolari all'esordio maggiormente predittive di persistenza, l'interessamento flogistico del polso è il più significativo, seguito da quello delle metacarpofalangee ed interfalangee prossimali (RR 3.04 con sensibilità del 65% e specificità dell'83%) (30) (Fig. 5).

Studi longitudinali su casistiche di "early arthritis" e di artriti stabilizzate hanno dimostrato la correlazione esistente fra i livelli degli indici di flogosi (VES e PCR) e il danno articolare (31). Alla valutazione basale, tuttavia, la PCR può non essere un buon parametro predittivo dal momento che fino al 60% dei casi questo parametro risulta normale nelle fasi precoci di malattia. Sulla base della risposta della fase acuta è stata anche ipotizzata una diversa valenza predittiva della PCR (32). La sua elevazione nelle fasi iniziali di malattia correlerebbe con

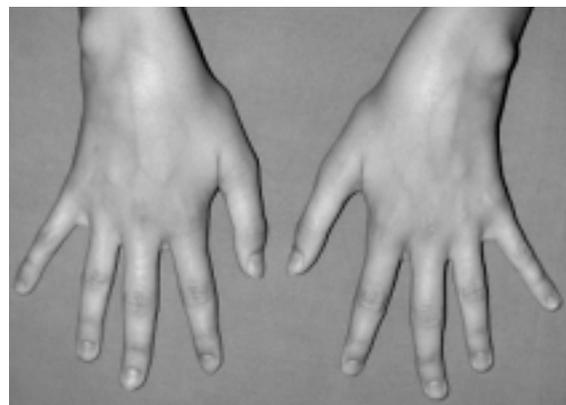
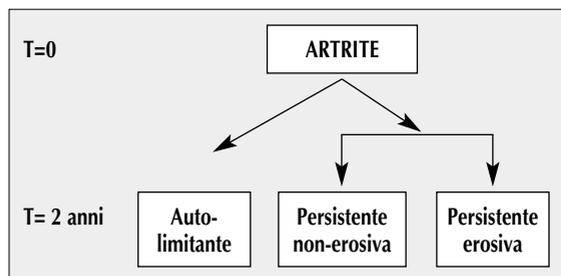


Figura 5 - Quadro clinico di "early arthritis" con evidente tumefazione simmetrica dei polsi, metacarpofalangee ed interfalangee prossimali.

Tabella III - Nuovo set di criteri maturati dall'esperienza delle E.A.C.

| |
|---|
| Durata dei sintomi alla prima visita (≥ 6 settimane < 6 mesi) |
| Rigidità mattutina |
| Artrite ≥ 3 articolazioni "gronda" positiva alla MTF |
| Fattore reumatoide (IgM) positivo |
| Anticorpi anti-citrullina positivi |
| Erosioni mani o piedi |
| Modificata da Visser et al., 2002 |

**Figura 6** - Schema di stratificazione in base ad un modello predittivo di outcome a due anni di follow-up dall'esordio clinico.

una forma di artrite ad esordio acuto caratterizzata da una buona risposta alla terapia corticosteroidica. Al polo opposto si collocherebbe, invece, una forma di artrite poliarticolare simmetrica scarsamente algica e senza elevazione della PCR all'esordio, correlata ad una prognosi peggiore (33). Una sintesi delle esperienze maturate nelle EAC ha portato alla proposta di un modello predittivo dell'artrite persistente erosiva (11). Questo modello è attuabile alla prima valutazione medica del paziente con "early arthritis" e consiste nella registrazione di 7 variabili: la durata dei sintomi (da 6

settimane e 6 mesi), la rigidità mattutina ≥ 1 ora, la conta articolare ("swollen- " e "tender - joints") con artrite in ≥ 3 articolazioni, il "segno della gronda" positivo alle metatarsofalangee e metacarpofalangee, la positività del fattore reumatoide, la positività degli anticorpi anti-citrullina, la presenza di erosioni alla radiografia di mani e/o piedi (Tab. III). Ad ogni criterio viene attribuito uno score numerico con peso variabile. L'applicazione di questo modello consentirebbe di calcolare la probabilità che il paziente abbia una determinata evoluzione secondo una stratificazione di "outcome" in artrite autolimitante, artrite persistente non erosiva, artrite persistente erosiva, condizionante l'atteggiamento terapeutico (Fig. 6).

CONCLUSIONI

L'inquadramento diagnostico precoce e la caratterizzazione prognostica costituiscono gli aspetti fondamentali di dibattito sulla "early arthritis".

Dall'analisi dei dati della letteratura emerge l'importanza di valutare gli indicatori prognostici più affidabili quanto più precocemente possibile dopo l'esordio clinico di malattia, al fine di iniziare un trattamento farmacologico ponderatamente aggressivo in grado di controllarne l'attività riducendo la progressione radiologica e quindi la disabilità (34, 35).

Questo approccio richiede una organizzazione che preveda un rapido accesso alle strutture di riferimento con la possibilità di visite ambulatoriali in tempi brevi e rappresenta una sfida sia per il clinico, che deve porre la diagnosi, che per il sistema sanitario che deve agevolarne il percorso.

RIASSUNTO

L'inquadramento diagnostico precoce e la caratterizzazione prognostica costituiscono gli aspetti fondamentali di dibattito sulla "early arthritis". Dai dati della letteratura, dagli studi di imaging e dall'esperienza maturata nelle "Early Arthritis Clinics" (E.A.C.) emergono dati "evidence based" sulla precocità del danno articolare e sull'utilità di un trattamento precoce in grado di ridurre la progressione di malattia e la disabilità. Nella pratica clinica è di indubbia utilità dotarsi di indicatori prognostici predittivi dell'outcome di malattia (artrite autolimitante, persistente non erosiva, persistente erosiva) in grado di guidare l'atteggiamento terapeutico. Gli elementi maggiormente informativi sembrano essere la durata della sintomatologia, una rigidità mattutina ≥ 1 ora, il coinvolgimento infiammatorio di almeno 3 articolazioni, il segno della "gronda" positivo, la positività per il fattore reumatoide e per anticorpi anti-citrullina, la presenza di erosioni alla radiografia di mani e piedi. Un simile approccio richiede un'organizzazione che preveda la possibilità di un rapido accesso alle strutture specialistiche di riferimento e rappresenta una sfida oltre che per il clinico anche per il sistema sanitario.

Parole chiave - Early arthritis, semeiotica, diagnosi, indicatori prognostici.

Key words - Early arthritis, semeiology, diagnosis, outcome predictors.

BIBLIOGRAFIA

1. Strand V, Sharp J. Radiographic data from recent randomised controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 21-34.
2. Fries J, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-22.
3. Abu-Shakra M, Tokar R, Flusser D, Flusser G, Friger M, Sukenik S, et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease modifying drugs. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1190-5.
4. Emery P, Symmons PD. What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Balliere's Clin. Rheumatol* 1997; 11: 13-26.
5. 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; 3: 315-24.
6. Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KES. The value of ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 279-81.
7. Harrison BJ, Symmons DPM, Barret EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2324-30.
8. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Bankhead CR, Barrett EM, Scott DG, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996; 23: 1326-31.
9. Green MJ, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor and the share epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-88.
10. Van der Heijde DM, van Riel P, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 284-92.
11. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld F, Hazes J. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
12. Kirwan J. Links between radiological change and other outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 881-6.
13. Wakefield R, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 12: 2762-27.
14. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 98-103.
15. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W. Power doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 877-82.
16. Mottonen TT, Hannonen P, Toivanen J, Rekonen A, Oka M. Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 183-9.
17. Mottonen TT, Hannonen P, Toivanen J, Rekonen A, Oka M. Scintigraphy of rheumatoid peripheral joints. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 421-7.
18. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000; 39: 700-6.
19. Cimmino MA, Bountis C, Silvestri E, Garlaschi G, Accardo S. An appraisal of Magnetic Resonance Imaging of the wrist in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 180-95.
20. McQueen FM, 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.
21. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64-71.
22. McGonagle D, Conaghan PG, Wakefield R, Emery P. Imaging the joints in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 91-104.
23. Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase in rheumatoid factor. *Ann Rheum Disease* 2000; 59: 149-51.
24. Toumi T, Paluoso T, Aho K. The distribution of class-specific rheumatoid factors is similar in rheumatoid and pre-illness sera. *Scand J Immunol* 1986; 24: 751-4.
25. Swedler W, Wallman J, Froelic C, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG and IgA rheumatoid factor: high sensitivity, specificity and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1037-43.
26. Ollier WER, MacGregor AJ. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis. *Br Med Bull* 1995; 51: 267-85.
27. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2174-83.
28. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-63.
29. Kroot E, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of the anti-cyclic citrullinated peptide anti-

- body in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5.
30. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
 31. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of decision support system. *J Rheumatol* 1997; 24: 20-7.
 32. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. CRP levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997; 24: 9-13.
 33. Aho K, Palosuo T, Knekt P, Alha P, Aromaa A, Heliovaara M. Serum C-reactive protein does not predict rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1136-8.
 34. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 46-53.
 35. Landewè RBM. The benefit of early treatment in rheumatoid arthritis: confounding by indication and the issue of timing. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1-5.