

# Correlazioni tra modificazioni radiografiche, ecografiche e RMN e progressione dell'artrite reumatoide

## *Correlation between radiographic, echographic and MRI changes and rheumatoid arthritis progression*

M.A. Cimmino, M. Parodi, E. Silvestri<sup>1</sup>, G. Garlaschi<sup>1</sup>

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Cattedra e Divisione di Reumatologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>1</sup>Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi, Genova

### SUMMARY

*Objectives:* To review the imaging methods used for the evaluation of disease progression in rheumatoid arthritis (RA) and to evaluate the results of their application in pharmacological trials.

*Methods:* Literature articles dealing with radiology, echography, and magnetic resonance imaging (MRI) of patients with RA were evaluated in a non-systematic fashion.

*Results:* Conventional radiology is the gold standard for the evaluation of disease progression in RA because of its diffusion, economy, and standardization. Different techniques have been proposed to evaluate radiological damage of the joints, with the Larsen's and Sharp's methods being most widely used. These methods are commonly used for the evaluation of the ability of DMARDs to slow RA progression. Among traditional DMARDs, gold salts, sulphasalazine, methotrexate, cyclosporin, and leflunomide have shown efficacy in slowing the appearance of new erosions. The same effect has been recently demonstrated for infliximab plus methotrexate, anakinra and etanercept. However, conventional radiology has several disadvantages, because it is monoplanar and has a low sensitivity to change. Newer imaging techniques, such as echography and MRI are extensively studied and have been used occasionally in the medium-term evaluation of DMARDs, with promising results.

*Conclusions:* Although conventional radiology is still the gold standard for the evaluation of disease progression in RA, newer techniques are increasingly studied. In particular, standardization of echographic and MRI imaging of the joints is in progress.

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):28-40

### INTRODUZIONE

Lo studio della progressione del danno anatomico dell'artrite reumatoide (AR) permette di appurare la sua storia naturale e di valutare l'efficacia a lungo termine della terapia modificante la malattia. La radiografia tradizionale è al momento attuale la metodica di scelta per lo studio delle lesioni articolari dell'AR (1). Questa tecnica ha il vantaggio di essere economica, diffusamente disponibile, ben standardizzata e ripetibile nel tempo, pur con le limitazioni dovute alla somministrazione di radia-

zioni ionizzanti. La radiografia tradizionale ha tuttavia anche alcuni svantaggi come la scarsa sensibilità al cambiamento e la monoplanarietà (2). Per queste ragioni, è inutile eseguire nuovi radiogrammi prima che siano passati almeno 6-12 mesi dai precedenti in quanto è difficile evidenziare lievi modificazioni delle lesioni ossee. Inoltre, è possibile individuare erosioni solo se esse compaiono sul margine della corticale ossea. Pur con queste limitazioni, la radiologia tradizionale riveste un ruolo fondamentale come è testimoniato dalla sua inclusione nei criteri classificativi dell'AR proposti dall'American College of Rheumatology (3) e rappresenta una misura di outcome raccomandata dall'OMERACT negli studi clinici di più di un anno di durata (4).

In tempi recenti, grande attenzione è stata riservata alla risonanza magnetica nucleare (RMN) ed

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marco A. Cimmino  
Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Genova  
Viale Benedetto XV - 16132 Genova  
cimmino@unige.it



**Figura 1** - Tumefazione delle parti molli a livello di una interfalangea prossimale (A). In B tumefazione della capsula articolare che determina il distanziamento delle teste metacarpi e la compressione del tessuto adiposo interposto con conseguente perdita della corrispondente immagine triangolare ipodensa a "V".

all'ecografia in quanto tecniche utili per integrare i dati offerti dalla radiografia e potenzialmente atte a sostituirla in un futuro, per adesso ancora lontano.

osseo tipico delle fasi più avanzate di AR (6). L'aspetto radiologico caratteristico è l'osteoporosi iuxtaarticolare con assottigliamento della lamina

## LESIONI RADIOLOGICHE ELEMENTARI

L'iperplasia della membrana sinoviale, il versamento articolare e la formazione del panno reumatoide sono gli eventi più importanti di quella che i radiologi definiscono come fase sinoviale dell'AR (5). Il corrispondente aspetto radiografico comprende segni indiretti quali l'allargamento della rima articolare e la tumefazione dei tessuti molli causati dalla sinovite e dal versamento che sono radiologicamente indistinguibili (Fig. 1a). A livello metacarpo-falangeo, questo aspetto è suggerito dalla scomparsa del tessuto adiposo sottocutaneo con la perdita del caratteristico aspetto a "V" tra le teste metacarpi (Fig. 1b). Analogamente si possono evidenziare le cosiddette "valvole di sicurezza sinoviali", vere e proprie estroflessioni sinoviali pressoché virtuali in condizioni normali ma rapidamente distendibili in qualsiasi evenienza patologica caratterizzata da aumentata pressione nel cavo articolare. Esempi sono il recesso sottoscapolare, la borsa del muscolo ileopsoas, e la borsa del gastrocnemio-semimembranoso.

La sinovite reumatoide, caratterizzata da neoangiogenesi, iperemia e produzione di citochine che promuovono l'osteoporosi, come il TNF $\alpha$  e l'IL-1, è la causa principale del danno cartilagineo ed



**Figura 2** - Gravi alterazioni strutturali delle articolazioni del polso e della mano con erosioni e lussazioni.

ossea subcondrale. Successivamente possono instaurarsi lesioni cartilaginee ed ossee subcondrali con diminuzione ed irregolarità della rima articolare, erosioni ossee marginali, aree multiple radiotrasparenti e pseudocisti (Fig. 2). I segni iniziali di AR interessano le metatarsofalangee e l'area ulnare del polso. In quest'ultimo caso sono frequenti le irregolarità dello stiloide ulnare e l'interessamento secondario del trapezio. Successivamente vi è l'impegno del lato ulnare dell'epifisi distale del radio, dell'articolazione radio-carpica, ed infine delle articolazioni intercarpiche. Nelle fasi ancora più avanzate possono comparire disallineamenti, lussazioni ed anchilosi.

Il classico quadro evidenziato dalla radiologia tradizionale è stato migliorato dalla recente introduzione della radiografia digitale che ha permesso la riduzione del 25% della dose di esposizione, un maggior contrasto, un'ampia latitudine di esposizione, la possibilità di image processing, e una notevole facilità di archiviazione (7).

#### ANALISI QUANTITATIVA DELLA PROGRESSIONE RADIOLOGICA DELL'AR.

Numerosi metodi di valutazione del danno radiologico indotto dall'AR sono stati proposti nel corso degli anni. Essi differiscono per la selezione delle caratteristiche da valutare (tipo di lesione, tipo di articolazione, e proiezioni), il peso da dare a queste caratteristiche, ed il metodo per aggregarle (8, 9). Non esiste quindi concordanza sul metodo da preferire poiché ancora si discute su quale tecnica radiografica utilizzare, quante articolazioni esaminare, quanti lettori impiegare ed in che ordine eseguire la lettura. Inoltre, l'efficacia della valutazione radiografica seriata è pesantemente influenzata dalla gravità dell'AR. Infatti è più facile

valutare la comparsa di una prima erosione in un'articolazione pressoché normale che non il peggioramento erosivo di una articolazione già seriamente compromessa.

I principali sistemi di rilevazione del danno radiologico dell'AR sono riassunti nella tabella I. Storicamente, il primo indice proposto è stato quello anatomico di Steinbrocker, che considerò la gravità dell'osteoporosi iuxtaarticolare, della diminuzione della rima articolare, delle erosioni, del disallineamento e dell'anchilosi (10). Questo metodo descrittivo globale di quanto osservato nella mano e nel polso, ha una scarsissima sensibilità al cambiamento e, pur essendo un utile elemento classificativo, non può essere utilizzato per il follow-up. Analoghe considerazioni valgono per l'atlante radiografico di riferimento di Kellgren (11). Trentham e Masi introdussero nel 1976 un nuovo metodo che si basava su di un indice ottenuto dividendo la lunghezza del carpo per quella del terzo metacarpo (12). Tuttavia, le metodiche radiologiche ancora oggi di riferimento sono quelle di Larsen et al. (13) e di Sharp et al. (14). I primi hanno descritto un punteggio ottenuto per le interfalangee prossimali, metacarpofalangee e per il polso mediante il confronto con una stadiazione radiologica di riferimento. Sharp et al. hanno proposto un indice che prevede un punteggio separato per erosioni e per restringimento della rima articolare in 27 articolazioni di ciascuna mano e polso. Il metodo di Larsen e quello di Sharp, e le numerose modifiche introdotte dagli stessi autori e da altri ancora, sono da 30 anni i metodi di riferimento per la valutazione del danno anatomico dell'AR. Sebbene ambedue i metodi siano stati introdotti per facilitare la valutazione trasversale e non longitudinale del danno radiografico, la progressione di quest'ultimo è calcolata indirettamente sottraendo il valore basale da quelli ottenuti successivamente.

**Tabella I** – Confronto tra diversi indici sviluppati per stadare il danno radiologico determinato dall'artrite reumatoide.

Autore	Anno	Ref	Tumefazione	Osteoporosi	Erosioni	Riduzione rima	Anchilosi	Sublussazione
Steinbrocker et al.	1949	10	-	+	+	+	+	+
Kellgren et al.	1957	11	-	+	+	+	-	-
Berens e Lin	1969	46	+	+	+	+	+	+
Sharp et al.	1971	14	-	-	+	+	+	-
Larsen et al.	1973	13	+	+	+	+	-	-
Genant	1983	47	-	-	+	+	+	-
Kaye et al.	1987	48	-	-	+	+	+	+
Rau e Herborn	1995	49	+	+	+	+	-	-
Van der Heijde et al.	1989	23	-	-	+	+	+	-
Larsen et al.	1995	50	-	-	+	+	+	-

## STORIA NATURALE DELLA PROGRESSIONE DEL DANNO ARTICOLARE NELL'AR

Usualmente, il danno articolare valutabile radiograficamente si verifica in un periodo relativamente precoce della malattia e tende successivamente a raggiungere un plateau. Plant et al. hanno valutato la progressione radiologica dell'AR in una coorte di 114 pazienti con malattia di recente insorgenza seguiti per 8 anni (15). Questi pazienti vennero trattati con cloroquina, sulfasalazina, sali d'oro, o penicillamina. Sono state lette le radiografie di mani e piedi utilizzando la metodica di Sharp.

Le lesioni dei piedi hanno presentato un peggioramento più rapido, ma anche la tendenza a raggiungere il plateau più rapidamente. Nei primi due anni, le erosioni sono progredite più velocemente della diminuzione della rima articolare. I due processi sono poi diventati sincroni durante il restante follow-up. A 2 anni era eroso il 38% delle articolazioni ed a 8 anni il 63%. In questi pazienti era possibile valutare diversi pattern di progressione radiologica: un decorso costante con tendenza alla non erosività, un'evoluzione lineare delle erosioni, una fase iniziale di erosività seguita da un plateau ed infine una fase scarsamente evolutiva all'inizio seguita da un rapido incremento del numero di erosioni. In un analogo studio longitudinale con follow-up di 20 anni, Kaarela e Kautiainen, utilizzando la gradazione di Larsen, hanno dimostrato invece che la progressione del danno articolare è sostanzialmente lineare e tende a peggiorare fino a 20 anni di malattia (16). Dei 103 pazienti sieropositivi studiati, la maggior parte era in trattamento con tiomalato sodico d'oro o con idrossiclorochina, in aggiunta a steroidi e Fans.

I fattori di rischio per una progressione radiologica più rapida e severa dell'AR sono comunemente considerati la presenza di fattore reumatoide IgM, di elevati indici di infiammazione e dell'epitopo reumatoide. Tuttavia, un recente studio trasversale suggerisce che solo il sesso femminile è in grado di predire il danno radiologico più grave (OR 2,72; IC 95% 1,17-7,9) (17). L'età all'esordio dell'AR, la presenza dell'HLA DR4, gli anticorpi anticheratina, ed il fattore antiperinucleare non erano invece associati al rischio di progressione.

## STUDI DI FARMACI MODIFICANTI LA MALATTIA PER MEZZO DI ESAMI RADIOGRAFICI

### *Farmaci tradizionali*

La capacità dei farmaci tradizionali di rallentare la progressione dell'AR è stata valutata in un numero limitato di studi. Questo soprattutto perché la durata degli studi clinici di efficacia è generalmente insufficiente per indagare la progressione della malattia. Una recente review ha considerato l'efficacia dei farmaci modificanti la malattia nel rallentare l'evoluzione radiografica dell'AR (18): i dati che verranno esposti in questo paragrafo sono ricavati da questo lavoro al quale si rimanda per maggiori informazioni e riferimenti bibliografici. I farmaci modificanti la malattia per i quali non esistono sufficienti evidenze di ritardare la progressione radiologica sono l'azatioprina, l'idrossiclorochina, l'auranofin e la D-penicillamina. I sali d'oro iniettabili hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre le erosioni più nel periodo tra 6 e 12 mesi dall'inizio della somministrazione che non nei 6 mesi iniziali. Questo comportamento è compatibile con un'azione modificante la malattia. Pazienti trattati con sulfasalazina presentavano dopo un anno di trattamento una media di 2,1 nuove erosioni a confronto di 8,3 nuove erosioni in chi assumeva idrossiclorochina. Il methotrexate è indubbiamente il farmaco più studiato sotto questo aspetto: la maggior parte degli studi concorda nel ritenerlo in grado di diminuire la progressione radiologica dell'AR quando confrontato al placebo, all'azatioprina, all'auranofin, alla D-penicillamina, ed agli antimalarici di sintesi. Un ritardo nella progressione del danno radiologico è stato infine osservato anche in pazienti con AR trattati con ciclosporina. È interessante osservare che il trattamento con un'associazione di farmaci modificanti la malattia è più efficace di un singolo farmaco, anche se scelto tra quelli risultati efficaci nel rallentare le erosioni in monoterapia. In particolare, nello studio Cobra, sulfasalazina, methotrexate e prednisolone ritardavano la comparsa di erosioni in modo più efficace rispetto alla sulfasalazina (19). In un analogo studio finlandese (FIN-RACo) (20), l'associazione sulfasalazina, methotrexate, idrossiclorochina e prednisolone era superiore alla monoterapia. Nel complesso, vi è una consistente evidenza di un effetto additivo di farmaci efficaci singolarmente nel ritardare o evitare la comparsa di nuove erosioni. Le terapie combinate prima citate includevano sempre lo steroide, un'osservazione che sug-

gerisce come con ogni probabilità anche quest'ultimo farmaco abbia un'azione modificante la progressione dell'AR. In effetti, la maggior parte degli studi osservazionali e tutti quelli in doppio cieco hanno evidenziato una efficacia dello steroide a dosi medio-basse nel prevenire nuove erosioni.

### **Farmaci biologici e leflunomide**

Un recente studio (21) ha confrontato l'efficacia di diversi farmaci sulla progressione radiologica dell'AR. Per quanto tutti i singoli studi considerati utilizzassero l'indice di Sharp, era impossibile confrontare direttamente i cambiamenti dell'indice composito totale in quanto le popolazioni di pazienti non erano confrontabili. Pertanto è stata considerata la stima della progressione annuale del danno radiografico durante l'uso del farmaco sperimentale confrontata con la progressione radiografica storica di quando il paziente non assumeva trattamento modificante la malattia. I gruppi placebo di sei studi che valutavano l'efficacia di leflunomide, infliximab, etanercept ed anakinra a confronto di methotrexate e sulfasalazina dimostravano una progressione radiologica, nel periodo di osservazione, simile alla stima retrospettiva. Al contrario, i pazienti trattati presentavano una progressione significativamente minore del danno erosivo.

Nello studio ATTRACT (Anti TNF Trial in RA with Concomitant Therapy), l'efficacia terapeutica dell'associazione infliximab-methotrexate è stata valutata sia clinicamente che radiologicamente (22). L'analisi radiologica è stata effettuata utilizzando l'indice di Sharp modificato da van der Heijde (23) da due esperti lettori di lastre ignari della sequenza delle stesse. Nel gruppo di pazienti trattati con methotrexate più placebo si verificò un peggioramento medio di 7 punti, pari a circa il 10% del valore basale dell'indice di Sharp modificato. Al contrario, nei pazienti che assumevano methotrexate più infliximab il peggioramento era significativamente inferiore per il dosaggio più basso (aumento di 1,3 punti nel gruppo che assumeva 3 mg/kg ogni 8 settimane) o addirittura inesistente per il dosaggio più alto (diminuzione di 0,7 punti per il gruppo che assumeva 10 mg/kg ogni 4 settimane). Si osservarono miglioramenti significativi sia nella componente erosiva che nella diminuzione della rima articolare, un fatto che indica come l'infliximab diminuisca la progressione del danno cartilagineo e di quello subcondrale.

In uno studio sull'efficacia dell'etanercept in monoterapia a confronto di methotrexate in pazienti

con AR precoce (24), la variazione media dell'indice di Sharp totale e dell'indice delle erosioni era significativamente inferiore nel gruppo che assumeva etanercept rispetto a quello che assumeva methotrexate (1.3 e 0.66 unità, rispettivamente a confronto di 3.2 e 1.86 unità;  $p = 0.001$ ).

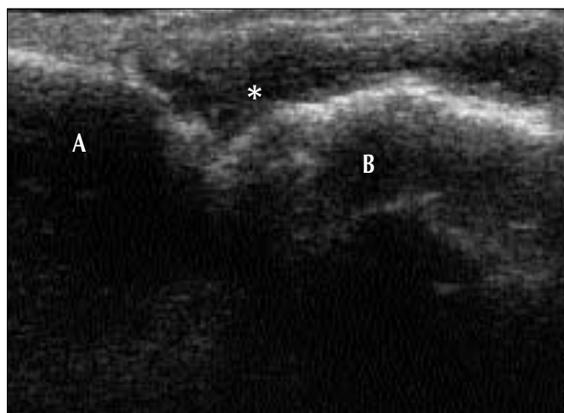
È stata anche studiata la progressione radiologica dell'AR durante il trattamento in aperto con adalimumab, un altro anticorpo monoclonale neutralizzante il TNF $\alpha$  (25). Trentasei pazienti con radiografie appaiate a due anni di distanza sono stati valutati: 15/36 (42%) non hanno avuto alcuna progressione radiologica dell'AR, un evento inconsueto con le terapie tradizionali.

Anakinra, un antagonista ricombinante umano del recettore dell'interleuchina 1, ha dimostrato di ridurre la progressione radiologica misurata con l'indice di Larsen del 41% a confronto del placebo (26). Questo risultato è stato confermato a 6 mesi (27). In quest'ultimo studio, che confrontava pazienti che avevano assunto anakinra per 48 settimane con controlli che avevano assunto placebo per le prime 24 settimane ed anakinra per le seconde 24, l'ultimo gruppo aveva avuto un peggioramento medio di circa 2 punti nel primo periodo di trattamento che si bloccava completamente nel secondo.

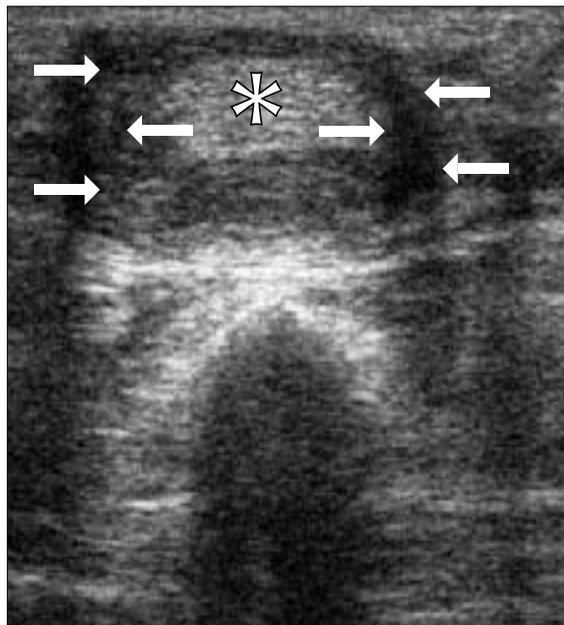
## **ECOGRAFIA**

L'ecografia è in grado di riconoscere alcune delle alterazioni iniziali dell'AR, quali ad esempio la proliferazione sinoviale, il versamento articolare o la presenza di tenosinovite. È inoltre in grado di dimostrare le alterazioni cartilaginee e le erosioni ossee marginali, soprattutto nelle piccole articolazioni come le metacarpofalangee ed interfalangee (28). L'ecografia permette di individuare versamenti articolari anche di modesta entità. Il versamento articolare si presenta ecograficamente anecogeno, ma può risultare ipoecogeno se vi è una concomitante fibrosi (Fig. 3).

La proliferazione sinoviale è un reperto più specifico del semplice versamento. Nelle fasi iniziali della malattia la deposizione di fibrina sulla membrana sinoviale rende irregolare il profilo della capsula articolare e dei recessi sinoviali mentre, nelle fasi più avanzate, si assiste ad un evidente ispessimento della membrana sinoviale dovuto alla sua ipertrofia ed iperplasia, con protrusione di villosità all'interno della cavità articolare ben dimostrabili ecograficamente. Inoltre, la possibilità di effet-

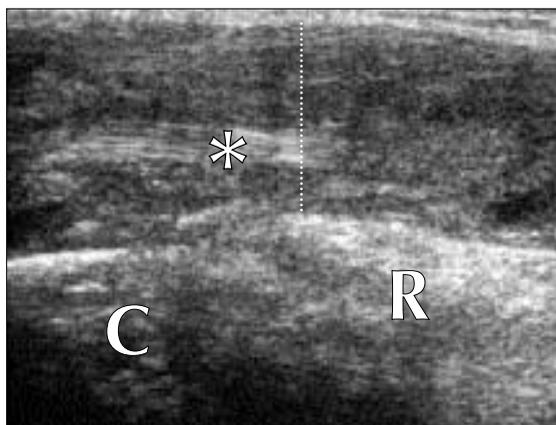


**Figura 3** - Ecografia articolare di una metacarpofalangea di paziente con AR. È presente versamento indicato dall'asterisco (A = estremità prossimale della prima falange, B = testa metacarpale).

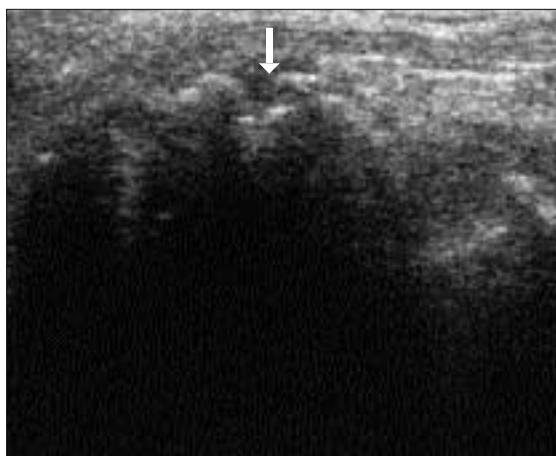


**Figura 4** - Sezione ecografia trasversa del secondo dito, lato volare, di una paziente con artrite reumatoide. I tendini flessori sono indicati dall'asterisco mentre la proliferazione sinoviale è indicata dalle frecce.

tuare manovre dinamiche, quali i movimenti articolari o la compressione locale con la sonda ecografica, consente di meglio differenziare la componente proliferativa sinoviale dal versamento. L'ecografia ha un ruolo di sicuro interesse diagnostico anche nello studio della tenosinovite reumatoide per la capacità di valutare l'impegno sinoviale delle guaine tendinee ed eventuali alterazioni della struttura del tendine (Fig. 4). Il quadro

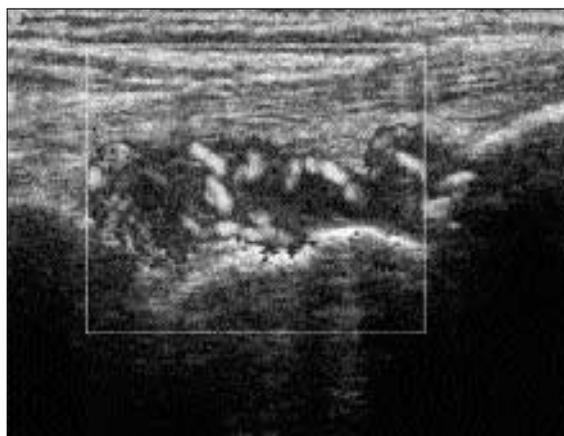


**Figura 5** - Scansione ecografia longitudinale del polso in paziente con artrite reumatoide. Il tendine flessore, indicato dall'asterisco, ha perso il suo normale aspetto fibrillare ed appare disomogeneo per condizione degenerativa. È circondato da membrana sinoviale flogistica la cui estensione è indicata dalla linea tratteggiata. R = radio, C = carpo.



**Figura 6** - Piccola erosione ossea del semilunare in paziente con artrite reumatoide.

patologico è caratterizzato da ispessimento della guaina tendinea per la presenza di essudato e proliferazione sinoviale, associati spesso a degenerazione del ventre tendineo. Queste alterazioni si riflettono in reperti ecografici tipici. Infatti, se è presente una tenosinovite, il tendine è circondato da liquido tipicamente anecogeno o ipoecogeno, nei casi di proliferazione sinoviale o di depositi di fibrina. L'ispessimento del tendine, la scomparsa dell'ecostruttura fibrillare e la disomogeneità sono segni di degenerazione tendinea (Fig. 5). L'evento finale della tenosinovite reumatoide può essere rappresentato dalla rottura patologica del



**Figura 7** - Proliferazione sinoviale del polso caratterizzato da evidente ipervascolarizzazione al power Doppler.

tendine, facilmente riconoscibile all'ecografia come sua interruzione completa o parziale.

L'ecografia permette anche di apprezzare, nelle fasi più avanzate della malattia, le alterazioni della cartilagine articolare e le erosioni ossee marginali (29), quest'ultime evidenziabili come irregolarità ossee nel contesto delle quali è possibile riconoscere la presenza di villosità sinoviali (Fig. 6). Nonostante queste capacità dell'ecografia, essa non permette una stima adeguata del grado di attività della membrana sinoviale. Per ottenere questo è necessario integrare l'esame convenzionale con una valutazione color o power Doppler (30). Essa permette infatti di valutare la vascolarizzazione sinoviale articolare ed extraarticolare. In par-

ticolare, le due metodiche sono in grado di valutare l'ipervascolarizzazione del panno sinoviale e di monitorare lo stato di attività della flogosi in rapporto all'entità dell'iperemia ed alla riduzione delle resistenze di flusso (Fig. 7). Risultano inoltre sicuramente utili per differenziare versamento e proliferazione sinoviale nei casi in cui ciò sia difficile con l'ecografia convenzionale. Esistono tuttavia dei limiti ben definiti per la diagnostica Doppler come la difficoltà nel valutare quantitativamente la flogosi e quella di rendere l'esame riproducibile. L'utilizzo dei mezzi di contrasto ecografici ha permesso di aumentare la sensibilità dell'esame nella visualizzazione della ipervascolarizzazione sinoviale ma anche questa tecnica è ben lontana dall'essere standardizzata (31). Recentemente sono stati introdotti mezzi di contrasto di nuova generazione che sono costituiti da microbolle gassose a superficie stabilizzata. Queste microbolle vibrano se investite da un fascio di ultrasuoni restituendo al trasduttore una risposta potenziata. Questa nuova tecnica è attualmente ancora in fase sperimentale ma, alla luce dei risultati preliminari, sembra in grado di valutare in modo più accurato e soprattutto quantificabile la neoangiogenesi sinoviale.

## RMN

La RMN offre alcuni vantaggi nei confronti sia della radiologia tradizionale che dell'ecografia: è infatti una tecnica che permette una visione d'in-

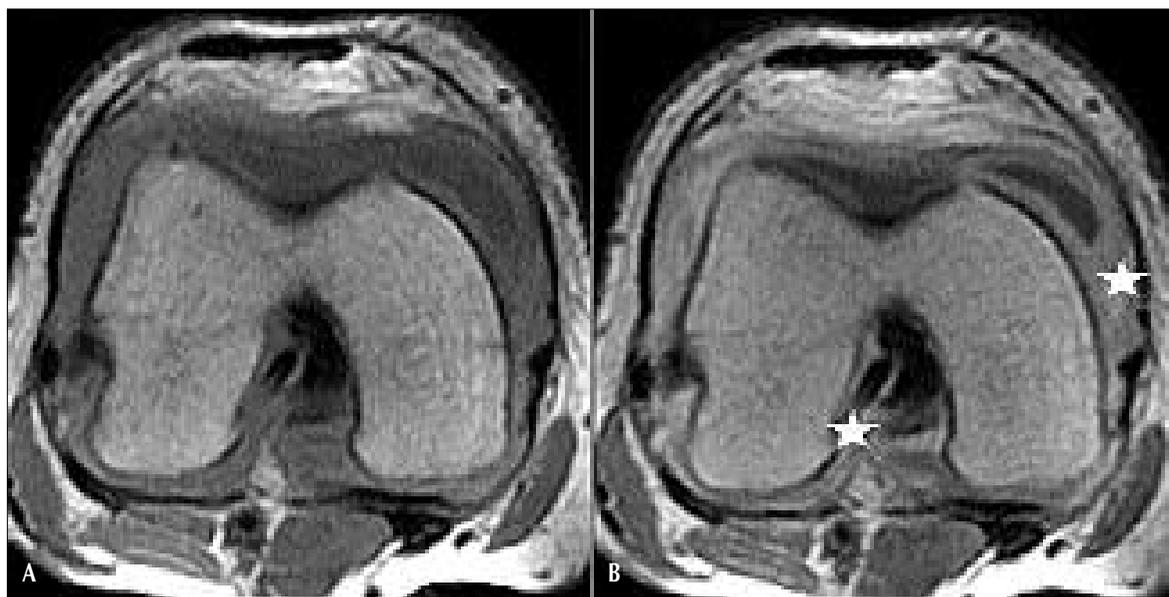


**Figura 8** - Polso di paziente con artrite reumatoide valutato mediante risonanza magnetica dedicata con sequenze gradient echo T1 pesata (A) e short tau inversion recovery (B). Le frecce piene evidenziano erosioni ossee, quelle vuote evidenziano aree di edema osseo.

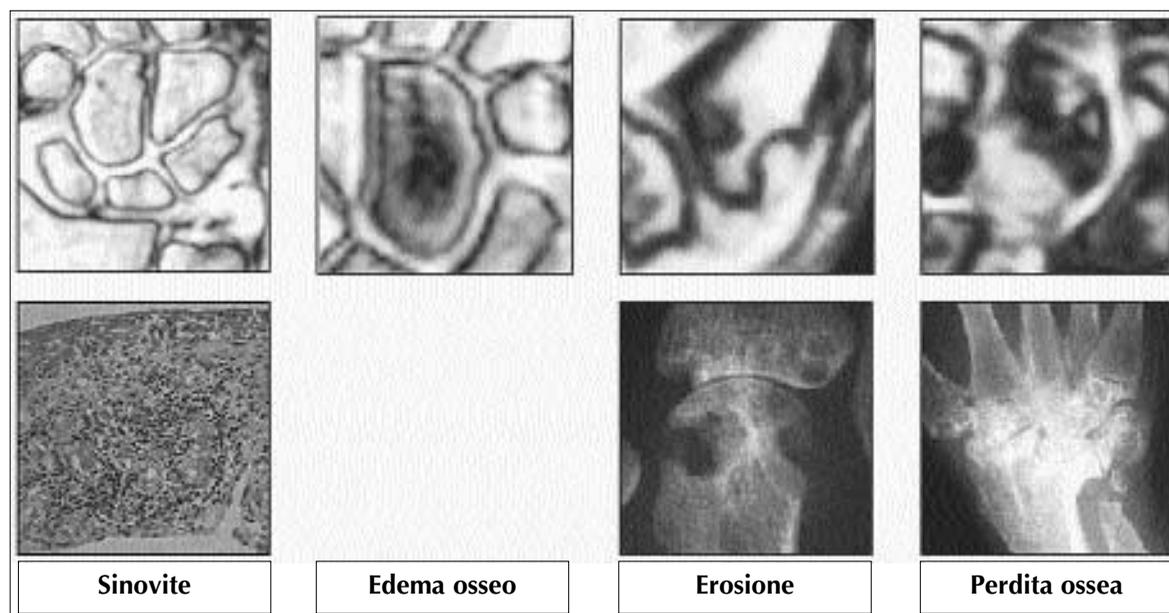
sieme multiplanare dell'articolazione nella quale vengono evidenziati l'osso, la cartilagine articolare ed i tessuti molli, inclusa la membrana sinoviale e l'eventuale versamento articolare (32). La RMN non comporta inoltre la presenza di radiazioni ionizzanti ed è pertanto frequentemente ripetibile. Esistono tuttavia anche svantaggi tra i quali il costo, la scarsa standardizzazione, e la modesta accettabilità dell'esame in sistemi chiusi ad alto campo da parte del paziente. Recentemente sono stati introdotti apparecchi a basso campo dedicati alle estremità che rappresentano l'opzione ideale per lo studio delle articolazioni periferiche in reumatologia (33).

La RMN valuta a livello articolare lesioni che ci sono familiari, quali le erosioni, ed altre che invece sono peculiari del tipo di imaging utilizzato. L'erosione RMN è definita come perdita focale del normale segnale a bassa intensità dell'osso corticale in immagini T1 pesate (Fig. 8a) o come zona di iperintensità in sequenze T2 pesate (Fig. 8b). Ovviamente 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. Da ciò dipende anche la possibilità di differenziare le erosioni dalle cisti. Infatti quando il tramite tra lesione e cavo articolare è di minime dimensioni è possibile che questo non rimanga

compreso in una delle sezioni esaminate e che l'erosione venga interpretata come cisti. Le erosioni sono visualizzate più precocemente con la RMN che con la radiologia convenzionale. Negli studi comparativi sul polso, la RMN è stata infatti in grado di evidenziare da 2 a 10 volte più erosioni dell'esame radiografico (Tab. II). Ciò è vero anche per il ginocchio mentre nelle articolazioni interfalangee delle mani la sensibilità delle due metodiche è sovrapponibile. Uno studio recente ha descritto la presenza di erosioni in 19/42 pazienti (42,5%) con AR di durata inferiore ai 6 mesi (34). Le erosioni sono tradizionalmente considerate come elementi patognomonici dell'artrite, utili per confermare la diagnosi. In realtà noi ed altri abbiamo osservato che esse possono comparire anche in soggetti normali, soprattutto in età avanzata (35). Come è immaginabile, infatti, una metodica di elevata sensibilità quale l'RMN può peccare talora di scarsa specificità. È pertanto indispensabile che in ogni studio RMN sull'artrite reumatoide venga incluso un numero sufficiente di controlli normali. Il numero di erosioni RMN è scarsamente correlato con le variabili cliniche e laboratoristiche dell'AR. Ciò non sorprende in quanto l'AR è una malattia poliarticolare e con l'RMN vengono di solito studiate una o poche articolazioni. In un gruppo di pazienti con AR di durata minore di 3 anni, è stato studiato il compor-



**Figura 9** - Sinovite del ginocchio in un paziente con artrite reumatoide visualizzata mediante risonanza magnetica dedicata con sequenza spin echo T2 pesata prima (A) e dopo 6 minuti (B) dall'infusione di mezzo di contrasto paramagnetico (GDTPA). Alcune aree della membrana sinoviale (asterischi) vengono ben evidenziate.



**Figura 10** - Schema della possibile sequenza del danno indotto dall'artrite reumatoide valutato mediante tecniche tradizionali (riga superiore) e risonanza magnetica (riga inferiore). L'edema osseo si evidenzia unicamente tramite la risonanza magnetica.

**Tabella II** – Rapporto tra RM e radiologia tradizionale nell'identificazione di erosioni ossee in corso di artrite reumatoide.

Autore	Erosioni RM	Erosioni RX	RM/RX
Foley-Nolan et al, 1991 (51)	41	15	2.7
Lee et al., 1997 (41)	29	16	1.8
Østergaard et al., 1995 (52)	78	16	4.9
Palmer et al., 1995 (53)	133	65	2
Tonolli-Serabian et al., 1996 (54)	124	28	4.4
Østergaard et al., 2001 (55)	34	0	9.5

tamento delle erosioni ad un anno di distanza (36). L'edema osseo ha predetto l'insorgenza di erosioni meglio delle altre variabili. Dei 12 pazienti con erosioni all'inizio dello studio, 4 non le mostravano più al controllo dopo un anno. Dei 10 pazienti senza erosioni iniziali, la metà presentava erosioni dopo un anno. Al contrario, in un gruppo di pazienti con AR di vecchia data, nessuno passava da uno stato erosivo ad uno non erosivo durante il follow-up. Questo studio suggerisce che la reversibilità delle lesioni è un evento piuttosto frequente nelle artriti reumatoidi precoci.

La RMN ha dimostrato che l'infiammazione cronica dell'AR colpisce non solo le strutture articolari ma anche la spongiosa ossea. Il risultato di questo interessamento è l'edema osseo che si manifesta come diffusa iperintensità ossea in sequenze T2 pesate o come segnale irregolarmente diminuito in sequenze T1 pesate (Fig. 8b). 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. Dei 19 pazienti con AR molto precoce seguiti da McGonagle et al., 18 presentavano erosioni e 14 anche edema osseo nelle vicinanze delle erosioni (37). Questi autori suggeriscono che l'edema osseo sia una fase infiammatoria intermedia tra sinovite e successiva erosione, un'opinione che non è ancora supportata da sufficiente evidenza. McQueen et al (34) hanno osservato edema osseo in 27/42 (64%) pazienti con AR della durata media di 4 mesi. Esso era presente soprattutto nel semilunato del polso e correlava con l'indice di Ritchie, il DAS, l'intensità del dolore, la VES e la PCR. Un aspetto importante dell'edema osseo è la sua reversibilità con il controllo della flogosi: può essere pertanto utilizzato nel follow-up del trattamento dei pazienti con AR.

L'imaging della sinovite è indubbiamente l'aspetto più interessante dello studio per immagini

dell'AR, trattandosi dell'evento che segna l'inizio, almeno morfologico, della malattia. La membrana sinoviale si riesce difficilmente a discriminare dal liquido sinoviale, in assenza di mezzo di contrasto, in quanto ambedue hanno basso segnale in sequenze T1 pesate ed iperintensità in immagini T2 pesate (Fig. 9a). Il mezzo di contrasto inoltre permette di differenziare la membrana sinoviale attiva, in cui il segnale viene reso più intenso, da quella fibrotica ed inattiva (Fig. 9b) (38). Vi sono essenzialmente due metodi per quantificare la flogosi nell'AR:

- a) valutare l'estensione della membrana sinoviale evidenziata dopo iniezione di mezzo di contrasto o
- b) calcolare la curva della diffusione del mezzo di contrasto attraverso l'acquisizione seriata di numerose immagini della stessa sezione articolare.

Ambedue i metodi sono stati utilizzati per il follow-up di pazienti con AR. La RMN permette quindi di seguire con un'unica metodica non invasiva fasi molto diverse dell'evoluzione del danno articolare dell'AR, un risultato che non è altrimenti ottenibile (Fig. 10).

L'interesse per la RMN come metodica di follow-up è giustificato dalla maggiore sensibilità nell'evidenziazione dell'erosioni ma anche dalla possibilità di valutare eventi più precoci e dinamici delle erosioni, quali l'edema osseo e la neoangiogenesi associata alla sinovite. Per queste ragioni si può prevedere che in futuro gli studi clinici sull'efficacia dei farmaci, proprio per le caratteristiche delle metodiche di imaging utilizzate, potranno essere di più breve durata e con minor numero di pazienti studiati. La possibilità di seguire attraverso l'RMN l'evoluzione della sinovite di ginocchio dopo infiltrazione locale steroidea è stata chiaramente dimostrata da Østergaard et al (39). In uno studio recente, l'efficacia della leflunomide è stata valutata mediante RMN del polso (40). La concordanza tra sinovite RMN e sinovite clinica è stata del 58% mentre quella tra RMN e radiografia convenzionale è stata solo del 36%. Ciò può in parte derivare dal fatto che il trattamento può migliorare i sintomi senza migliorare l'estensione della sinovite. In uno studio sull'efficacia dell'associazione methotrexate-idrossiclorochina durato 14 mesi, i pazienti che hanno raggiunto la remissione secondo la definizione dell'ACR hanno mostrato una significativa riduzione della sinovite e dell'edema osseo in assenza di comparsa di nuo-

ve erosioni (41). Al contrario, Sugimoto et al (42) non hanno evidenziato alcuna correlazione tra le modificazioni del volume della membrana sinoviale e quelle radiologiche o cliniche. In un lavoro recente, Reece et al. (43) hanno dimostrato la possibilità di seguire pazienti in trattamento con DCARTs con RM dinamica. Il confronto è avvenuto tra leflunomide e methotrexate che hanno mostrato lo stesso grado di miglioramento clinico.

Tuttavia la RM dinamica ha evidenziato una significativa riduzione della captazione sinoviale di mezzo di contrasto nelle ginocchia di pazienti trattati con leflunomide rispetto a quelli trattati con methotrexate.

In conclusione, la RMN rappresenta una metodica teoricamente ideale per seguire l'evoluzione della sinovite e l'effetto della terapia. Tuttavia la correlazione dei risultati con gli aspetti clinici e laboratoristici è ancora scarsa. Oltre al fatto che la RMN valuta solo poche articolazioni mentre l'AR è un processo sistemico, altri fattori, quali il riposizionamento dell'articolazione da studiare, gli artefatti da movimento, la mancanza di standardizzazione nell'infusione del mezzo di contrasto, e la possibilità che le metodiche di imaging e la clinica valutino aspetti differenti, possono influire sui risultati.

## CONCLUSIONI

La radiologia tradizionale rimane tuttora lo standard di riferimento per l'imaging articolare soprattutto perché ben standardizzata in oltre un secolo di utilizzo.

Tuttavia la scarsa sensibilità ne rappresenta il principale punto debole. Il futuro sarà con ogni probabilità segnato dall'avvento di tecniche nuove, quali l'ecografia e la RMN che hanno già dimostrato la loro potenzialità. Tuttavia, per poter diventare il punto di riferimento dell'imaging articolare, queste metodiche dovranno essere standardizzate in maniera analoga alla radiografia convenzionale.

Ciò potrebbe essere più semplice e rapido per la RMN che ha una minore componente soggettiva essendo meno operatore-dipendente dell'ecografia. I tempi di sviluppo potrebbero essere relativamente brevi, dal momento che gruppi di studio internazionali sono già al lavoro in questo campo allo scopo di rendere riproducibili le due tecniche e la loro interpretazione (44, 45).

## RIASSUNTO

La radiologia tradizionale è il metodo di scelta per lo studio dell'evoluzione del danno osteoarticolare dell'artrite reumatoide (AR), in quanto tecnica diffusa, economica e sufficientemente standardizzata. Esistono numerosi metodi di valutazione del danno radiologico dell'AR: i più usati sono quelli di Larsen e Sharp con successive modificazioni. Questi metodi vengono comunemente utilizzati per valutare la capacità dei farmaci di rallentare la progressione dell'AR. Tra i farmaci tradizionali, esiste evidenza che sali d'oro iniettabili, sulfasalazina, methotrexate, ciclosporina e leflunomide siano in grado di rallentare la comparsa di nuove erosioni. Lo stesso si può dire di infliximab associato a methotrexate, anakinra ed etanercept nell'ambito dei farmaci biologici. La radiologia tradizionale presenta tuttavia anche alcuni svantaggi, quali la monoplanarietà e la scarsa sensibilità. Per queste ragioni, altre tecniche, quali l'ecografia e la risonanza magnetica, si stanno progressivamente affermando.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, radiologia, ecografia, risonanza magnetica nucleare.

**Key words** - Rheumatoid arthritis, radiology, echography, magnetic resonance imaging.

## BIBLIOGRAFIA

1. Scott DL, Laasonen L, Priolo F, Houssien DA, Bacarini L, Cerase E, Cammisa M. The radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: S53-61.
2. Garlaschi M, Silvestri E, Satragno L, Cimmino MA. *The rheumatoid hand: diagnostic imaging*. Springer-Verlag, Milano 2002.
3. 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.
4. Molenaar ET, Boers M, van der Heijde DM, Alarcon G, Bresnihan B, Cardiel M, et al. Imaging in rheumatoid arthritis: results of group discussions. *J Rheumatol* 1999; 26: 749-51.
5. Berens DL, Lockie LM, Lin RK, Norcross BM. Roentgen changes in early rheumatoid arthritis: wrists-hands-feet. *Radiology* 1964; 82: 645-53.
6. Green MJ, Deodhar AA. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 105-23.
7. Solymosy C, Dixey J, Utley M, Gallivan S, Young A, Cox N, et al. Larsen scoring of digitized X-ray images. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1127-9.
8. Ferraccioli GF, Salaffi F, Manganelli P. Need for acceptable measures of disease progression in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1987; 2: 388-9.
9. Salaffi F, Carotti M, Lamanna G, Baldelli S. L'analisi quantitativa della progressione radiologica nell'artrite reumatoide: controversie e prospettive. *Radiol Med* 1997; 93: 174-84.
10. Steinbrocker O, Traeger GH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
11. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 485-93.
12. Trentham DE, Masi AT. Carpo/metacarpal ratio. A new quantitative measure of radiologic progression of wrist involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 939-44.
13. Larsen A. Radiological grading of rheumatoid arthritis: an interobserver study. *Scand J Rheumatol* 1973; 2: 136-41.
14. Sharp JT, Litsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiological changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 706-20.
15. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417-26.
16. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1285-7.
17. Belghomari H, Sarau A, Allain J, Guedes C, Youinou P, Le Goff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2534-8.
18. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 2002; 41: 1346-56.
19. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markuse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
20. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Fin-RACo trial group. Lancet* 1999; 353: 1568-73.
21. Strand V, Landéwé R, van der Heijde D. Using estimated yearly progression rates to compare radiographic data across recent randomised controlled trials in rheu-

- matoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl II): ii64-ii66.
22. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2000; 343: 1594-602.
  23. Van der Heijde D. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 435-43.
  24. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
  25. den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, Heinegard D, Fenner H, Miltenburg AM, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 311-8.
  26. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
  27. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomised, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001-9.
  28. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 268-71.
  29. Wakefield RJ, 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; 43: 2762-70.
  30. Silvestri E, Martinoli C, Onetto F, Neumaier CE, Cimmino MA, Derchi LE. Valutazione dell'artrite reumatoide del ginocchio con color Doppler. *Radiol Med* 1994; 88: 364-7.
  31. 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.
  32. Cimmino MA, Bountis C, Garlaschi G, Silvestri E, Accardo S. An appraisal of magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 180-95.
  33. Peterfy CG, Roberts T, Genant HK. Dedicated extremity MR imaging. An emerging technique. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 1-20.
  34. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 350-6.
  35. Cimmino MA, Garlaschi G, Bountis C, Silvestri E, Delucchi S, Frisone G, et al. Reproducibility of magnetic resonance readings of erosions in the rheumatoid wrist [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S51.
  36. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsøe B, 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.
  37. McGonagle D, Green MJ, Proudman S, Richardson C, Veale D, O'Connor P, et al. The majority of patients with rheumatoid arthritis have erosive disease at presentation when MRI of the dominant hand is employed. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (Suppl 1) (Abstract): 121.
  38. Østergaard M, Klarlund M. Importance of timing of post-contrast MRI in rheumatoid arthritis: what happens during the first 60 minutes after IV gadolinium-DTPA? *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1050-54.
  39. Østergaard M, Stoltenberg M, Gideon P, Sørensen K, Henriksen O, Lorenzen I. Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intraarticular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. *J Rheumatol* 1996; 23: 1151-61.
  40. Jevtic V, Watt I, Rozman B, Kos-Golja M, Praprotnik S, Logar D, et al. Contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging in the evaluation of rheumatoid arthritis during a clinical trial with DMARDs. A prospective two-year follow-up study on hand joints in 31 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 151-6.
  41. Lee J, Lee SK, Suh JS, Yoon M, Song JH, Lee CH. Magnetic resonance imaging of the wrist in defining remission of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1303-1308.
  42. Sugimoto H, Takeda A, Kano S. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using magnetic resonance imaging: quantification of pannus volume in the hands. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 854-861.
  43. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, Veale DJ, O'Connor PJ, Ridgway JP, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis by dynamic enhanced resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 366-72.
  44. Østergaard M, Klarlund M, Lassere M, Conaghan P, Peterfy C, McQueen F, et al. Interreader agreement in the assessment of magnetic resonance images of rheumatoid arthritis wrist and finger joints-an international multicenter study. *J Rheumatol* 2001; 28: 1143-50.
  45. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 955-62.
  46. Berens DL, Lin RK. Roentgen diagnosis of rheumatoid arthritis. C Thomas, Springfield, 1969.
  47. Genant HK. Methods of assessing radiographic changes in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 35-47.
  48. Kaye JJ, Nance EP, Callahan LF, Carroll FE, Winfield AC, Earthman WJ, et al. Observer variation in quantitative assessment of rheumatoid arthritis. Part II. A sim-

- plified scoring system. *Invest Radiol* 1987; 22: 41-6.
49. Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1976-82.
  50. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies? *J Rheumatol* 1995; 22: 1974-5.
  51. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, Redmond U, Barry C, Ennis J, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis-a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 101-6.
  52. Østergaard M, Gideon P, Sorensen K, Hansen M, Stoltenberg M, Henriksen O, et al. Scoring of synovial membrane hypertrophy and bone erosions by MR imaging in clinically active and inactive rheumatoid arthritis of the wrist. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 212-8.
  53. 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.
  54. Tonolli-Serabian I, Poet JL, Dufour M, Carasset S, Mattei JP, Roux H. Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory joint diseases and control subjects. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 137-42.
  55. Lindegaard H, Vallo J, Horslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 770-6.