

Nuovi criteri classificativi per l'artrite reumatoide

New classification criteria for rheumatoid arthritis

C.A. Scirè, R. Caporali

Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia

Lo scorso settembre sono stati pubblicati i criteri classificativi 2010 ACR/EULAR per l'artrite reumatoide (AR) (1).

La creazione del nuovo set di criteri è stata dettata da due principali motivi: in primo luogo dalla chiara evidenza dell'insufficiente accuratezza diagnostica dei criteri ACR 1987 nel discriminare pazienti con AR nelle fasi precoci di malattia (2); in secondo luogo dalla documentata necessità di una terapia precoce con *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) anche in forme di artrite indifferenziata per prevenire l'evoluzione della malattia (3, 4). Il grande elemento di novità emerso è rappresentato dalla formalizzazione di un nuovo concetto di AR.

Nel precedente *set* di criteri del 1987 erano stati inclusi soggetti con diagnosi di AR di lunga durata e soggetti con altre artropatie, infiammatorie e non, ed erano stati testati una serie di criteri per identificare la migliore combinazione in grado di individuare pazienti con AR (5). Il concetto di AR alla base dei criteri classificativi del 1987 valorizzava aspetti di severità di malattia (fase avanzata), quali ad esempio erosioni e presenza di noduli reumatoidi, piuttosto che di sviluppo di malattia (fase precoce). Essendo ormai invece evidente dalla esperienza delle *early arthritis clinics* la possibilità di modificare l'andamento della malattia attraverso una diagnosi ed un intervento terapeutico precoci, il concetto di AR ha subito negli ultimi 20 anni una notevole evoluzione. Il problema diagnostico (e classificativo) si è progressivamente spostato - confondendosi - con quello prognostico. La

tendenza attuale è infatti quella di identificare in fase iniziale quei casi di artrite con potenziale evolutivo rispetto a forme autolimitanti non severe, piuttosto che classificare e trattare solamente pazienti con diagnosi certa di AR (3).

Per sviluppare i nuovi criteri per l'AR sono stati considerati quindi pazienti con artrite all'esordio ed è stato applicato come criterio di classificazione l'inizio di una terapia con DMARDs nel primo anno di osservazione clinica. Tale scelta è stata preferita a quella di utilizzare il giudizio degli esperti poiché questo sarebbe stato condizionato dai criteri ACR 1987. Tale condizionamento avrebbe introdotto un ragionamento circolare (fallacia logica) che avrebbe ricondotto i nuovi criteri a quelli vecchi, con i loro stessi limiti (6).

Dal punto di vista metodologico, la creazione dei nuovi criteri si è sviluppata in 3 fasi successive: la prima guidata dai dati di coorti di pazienti con artrite all'esordio, la seconda guidata da *consensus* tra esperti e la terza di sintesi e validazione preliminare dei criteri ottenuti.

Nella prima fase sono stati esplorati quei fattori rilevati alla prima osservazione di pazienti con artrite che fossero associati ad una maggiore probabilità di inizio di una terapia con methotrexate (o altro DMARD) nel primo anno di follow-up (7). A tal fine sono stati utilizzati i dati di diversi registri di coorti di artriti precoci europei e canadesi, includendo solo soggetti con almeno un'articolazione clinicamente tumefatta. Tra i diversi fattori esplorati ne sono stati identificati 6: tumefazione delle metacarpofalangee, tumefazione delle interfalangee prossimali, tumefazione dei polsi, dolorabilità della mano, elevazione degli indici di infiammazione e positività per fattore reumatoide (FR) o anti-peptidi citrullinati ciclici (ACPA). Ad ogni fattore è stato associato un peso proporzionale all'incremento della probabilità di trattamento con DMARDs.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Roberto Caporali
Cattedra e U.O. Reumatologia
IV piano Reparti Speciali
IRCCS Policlinico San Matteo
Viale Golgi, 19 - 27100 Pavia
E-mail: caporali@smatteo.pv.it

Nella seconda fase sono state applicate tecniche di analisi decisionale per consenso tra un pannello di 24 esperti europei e nordamericani esplorando i fattori ritenuti importanti nel prevedere l'evoluzione di un'artrite all'esordio in AR (8).

Il processo aveva come punto di partenza l'esito della prima fase. In primo luogo sono state identificate le caratteristiche della popolazione per l'applicabilità dei criteri: presenza di almeno una articolazione clinicamente tumefatta ed esclusione di altra malattia responsabile dei sintomi. In secondo luogo sono stati definiti i 4 *domains* da includere nei criteri: *pattern* ed estensione del coinvolgimento articolare, sierologia, risposta di fase acuta e durata dei sintomi.

Dal processo decisionale sono emersi diversi *patterns* di interessamento articolare (simmetricità e interessamento di grandi o piccole articolazioni e numero di articolazioni), diversi livelli di titolo autoanticorpale, reattanti di fase acuta e durata dei sintomi associati a diversi punteggi di probabilità di evoluzione in AR.

Nella terza ed ultima fase è stata testata l'accuratezza diagnostica dei criteri identificati sulla base della prima e della seconda fase (1). In primo luogo sono stati modificati i punteggi di probabilità di evoluzione in AR ottenuti nella seconda fase per renderli facilmente applicabili. In secondo luogo i criteri così ottenuti sono stati applicati a 3 diverse coorti di pazienti con artrite precoce per valutarne l'accuratezza nell'identificare pazienti che sarebbero stati trattati con DMARDs nel corso del primo anno di osservazione e per stabilire il migliore *cut-off* da applicare ai criteri. Da questa validazione preliminare è emerso che uno score ≥ 6 identificava l'87-97% dei casi trattati con DMARDs (quindi con AR) (Tab. I).

Il vantaggio principale dei criteri 2010 è quello di identificare i casi di AR nel *setting* dell'artrite precoce con un'elevata accuratezza. Questa caratteristica ne fa uno strumento indispensabile per lo studio dell'efficacia di terapie finalizzate alla prevenzione dell'espressione clinica dell'AR, come definita dai precedenti criteri.

Un'ulteriore caratteristica interessante legata alla formulazione di criteri come *score* 0-10 è la possibilità di leggere il punteggio come probabilità incrementale di AR, intesa come probabilità di essere trattati con DMARDs. In questo aspetto si evidenzia concretamente il legame tra criterio classificativo e strumento prognostico.

Per rendere applicabili i criteri 2010 a tutti i pazienti con AR nelle diverse fasi di malattia sono sta-

ti inoltre proposti metodi alternativi di classificazione. In particolare può essere definita AR anche un'artrite che abbia soddisfatto retrospettivamente i criteri 2010 o che abbia un'anamnesi compatibile con i criteri 2010 e riscontro radiografico di malattia a carattere erosivo "tipico". Questa estensione della definizione di AR presenta però almeno due caratteri di debolezza. In primo luogo non è stata effettuata alcuna validazione di questa definizione su una popolazione di pazienti con malattia di lunga durata e pertanto non se ne conosce la reale accuratezza.

In secondo luogo la definizione di erosione "tipica" è piuttosto nebulosa in quanto non viene fornita alcuna definizione di erosione. La presenza di una singola erosione è ritenuta sufficiente, mentre recenti evidenze mostrano come per pazienti con artrite indifferenziata la presenza di una singola erosione non sia predittiva di severità (9).

Un ulteriore elemento di incertezza dei criteri 2010 risiede nell'inclusione solo marginale delle tecniche di *imaging*.

Queste vengono proposte come strumento di conferma di una sinovite già identificata clinicamente. In questo modo si sfrutta esclusivamente la specificità diagnostica dell'*imaging* e non la sua sensibilità. Dati preliminari sulle *early arthritis* già suggeriscono il potenziale diagnostico-prognostico dell'*imaging* (10) e ulteriori evoluzioni potranno sicuramente migliorare la performance diagnostica nella AR (11).

Tra i criteri clinici risulta evidente l'esclusione della rigidità mattutina. Sebbene questo sintomo sia ritenuto tipico e clinicamente rilevante per l'AR, esso non è apparso modificare la decisione terapeutica o la propensione diagnostica dei reumatologi. Una possibile spiegazione risiede nelle caratteristiche della popolazione *target* dei nuovi criteri. A differenza della popolazione dei criteri del 1987, quella dei nuovi criteri include solo pazienti con artrite certa, per cui non sorprende che la rigidità mattutina possa non avere la stessa capacità discriminante che dimostrava tra artropatie infiammatorie e non infiammatorie nei precedenti criteri. Anche la definizione di *cut-off* per FR e ACPA è criticabile. Sebbene questa sia dettata da un criterio di praticità, si scontra con la marcata variabilità di performance dei diversi test di laboratorio. Anche la sola variabilità *day-to-day* del test potrebbe influire significativamente nel modificare la classificazione in AR o meno.

La ridefinizione dei criteri classificativi per l'AR avrà delle ripercussioni su molteplici aree di ricer-

Tabella 1 - Criteri classificativi 2010 per l'artrite reumatoide.

	Score
Popolazione obiettivo (chi deve essere testato?): pazienti che	
1. hanno almeno 1 articolazione con sinovite clinica sicura (tumefazione)*	
2. con sinovite non meglio spiegata da altra malattia [†]	
Criteri classificativi per AR (algoritmo a punteggio: sommare lo score delle categorie A-D); per classificare un paziente come AR definita è necessario un punteggio totale ≥ 6 [†]	
A. Coinvolgimento articolare [§]	
1 grandi articolazioni [†]	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni) [†]	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	3
>10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)**	5
B. Sierologia (è necessario almeno 1 test per la classificazione) ^{††}	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
C. Reattanti di fase acuta (è necessario almeno 1 test per la classificazione) ^{††}	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
D. Durata dei sintomi ^{§§}	
<6 settimane	0
≥ 6 settimane	1
I criteri sono disegnati per la classificazione di pazienti alla prima valutazione. Dovrebbero essere classificati come AR anche pazienti con malattia erosiva tipica per artrite reumatoide con una anamnesi compatibile con pregresso soddisfacimento dei criteri 2010. Dovrebbero essere classificati come AR anche i pazienti con malattia di lunga durata, compresi quelli con malattia inattiva (con o senza trattamento), che, sulla base di dati retrospettivi, abbiano precedentemente soddisfatto i criteri 2010. [†] La diagnosi differenziale varia tra pazienti con diverse presentazioni cliniche, ma può includere condizioni quali lupus eritematoso sistemico, artrite psoriasica e gotta. Se non è chiaro quali diagnosi differenziali considerare, dovrà essere consultato un reumatologo esperto. ^{††} Sebbene i pazienti con un punteggio <6/10 non possano essere classificati come AR, questi possono essere rivalutati e potranno soddisfare i criteri cumulativamente nel tempo. [§] "Coinvolgimento articolare" si riferisce ad articolazioni clinicamente dolenti o tumefatte, che possono essere confermate attraverso il riscontro di sinovite con tecniche di imaging. Sono escluse dalla valutazione le interfalangee distali, le prime carpometacarpali e le prime metatarsofalangee. Le categorie di distribuzione articolare sono classificate sulla base del sito e del numero di articolazioni coinvolte, con assegnazione alla categoria più alta possibile secondo il pattern di interessamento articolare. ^{†††} "Grandi articolazioni" si riferisce a spalle, gomiti, anche, ginocchia e caviglie. ^{††††} "Piccole articolazioni" si riferisce a metacarpofalangee, interfaangee prossimali, II-V metatarsofalangee, interfalangea dell'alluce e polsi. ^{†††††} In questa categoria almeno 1 delle articolazioni coinvolte deve essere una piccola articolazione; le altre articolazioni possono includere qualsiasi combinazione di grandi o ulteriori piccole articolazioni, così come altre articolazioni non specificamente elencate (es: temporomandibolare, acromionclavicolare, sternoclavicolare, ecc.). ^{††††††} Negativo si riferisce a valori di UI minori o uguali al limite superiore di normalità per il test di laboratorio impiegato; basso positivo si riferisce a valori superiori al limite superiore di normalità ma inferiore a 3 volte il limite stesso; alto positivo si riferisce a valori superiori a 3 volte il limite superiore del test impiegato. Laddove l'informazione per il fattore reumatoide (FR) sia disponibile solo come positivo o negativo, il positivo dovrebbe essere conteggiato come basso positivo. ACPA = anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici. ^{†††††††} Normale/elevato è determinato dallo standard del laboratorio. PCR = proteina C-reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione. ^{§§} La durata dei sintomi si riferisce alla durata dei segni o sintomi di sinovite (dolore, tumefazione, dolorabilità) riportati dal paziente a livello delle articolazioni clinicamente coinvolte al momento della visita, indipendentemente dalla terapia in atto.	

ca clinica e di base. I dati epidemiologici descrittivi attuali di prevalenza e incidenza perderanno di valore, dando impulso alla conduzione di nuovi studi di popolazione.

Ancora più rilevante sarà l'impatto sui *trials* clinici, dal momento che non sarà possibile confrontare risultati di *trials* sull'AR condotti applicando criteri di selezione differenti. Almeno in una fase iniziale, potrà essere di aiuto presentare i risultati anche stratificati per soddisfacimento o meno dei criteri 1987 per AR. Anche nella ricerca di base, per esempio in studi di associazione genetica, dovranno essere effettuate valutazioni più ampie e all'occorrenza stratificate.

Globalmente i nuovi criteri incrementeranno ulteriormente l'eterogeneità delle coorti di pazienti con AR. Se da una parte questo determinerà un incremento di complessità, dall'altro potrà essere una opportunità di conoscenza.

Al di là delle critiche che si possono muovere a questi nuovi criteri - molte delle quali già individuate dagli autori stessi - i criteri 2010 risolvono il problema dell'identificazione precoce dei casi di AR attraverso un metodo facilmente applicabile nella pratica clinica.

La reale *performance* nei diversi *setting* (studi di popolazione, AR di lunga durata, AR in trattamento, *early arthritis*) e la reale utilità (utilizzo dei

criteri classificativi come criteri diagnostici) non sono del tutto prevedibili *a priori* e potranno essere valutate solo attraverso l'applicazione dei nuovi criteri 2010 per l'AR nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
2. Banal F, Dougados M, Combes C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184-91.
3. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45.
4. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2241-7.
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; 31: 315-24.
6. Felson DT, Anderson JJ. Methodological and statistical approaches to criteria development in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 253-66.
7. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1589-95.
8. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2582-91.
9. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van Mil AH. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R155.
10. Scirè CA, Meenagh G, Filippucci E, Riente L, Delle Sedie A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXI. Role of ultrasound imaging in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 391-4.
11. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 (in press).