

APPLICAZIONE PRATICA DELL'APPROCCIO EBM IN LABORATORIO: UN CASO DI ARTRITE REUMATOIDE.

Renzo Gianello Paolo Bartolaminelli** * responsabile laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologiche, Fondazione "S. Maugeri"-Clinica del Lavoro e della Riabilitazione- I.R.C.C.S.- sede di Lumezzane (Bs) **responsabile Reparto Ortopedia- Casa di Cura ex-Poliambulanza "S.Gnutti"-Lumezzane (Bs).*

► DESCRIZIONE DEL CASO

Nel mese di febbraio dello scorso anno (2002) si è presentata all' ambulatorio divisionale della nostra casa di cura la sign.ra M.M., di anni 67, lamentando dolore di intensità variabile durante il giorno a carico delle articolazioni delle mani e dei polsi.

All'esame obiettivo non si riscontravano deformazioni delle estremità, né arrossamento o tumefazione, con ROM (Range Of Motion) nella norma.

Sulla base della evidente simmetria del quadro clinico vengono prescritti gli esami ematochimici di routine (in particolare, gli indici di flogosi), e consigliata una visita reumatologica nel sospetto di una patologia di questo tipo.

In seguito a ciò, la paziente viene sottoposta a terapia anti-infiammatoria e cortisonica per os , benchè siano presenti patologie concomitanti, quali il Diabete Mellito di II° tipo (di modesta entità), e la signora sia HCV positiva.

Viene eseguita, inoltre, una indagine radiologica di polsi e mani che rivela una modesta artrosi inter-falangea con minima deformazione della interlinea articolare.

La paziente gode di relativa buona salute, continuando la terapia indicata, per circa un anno, quando torna alla nostra osservazione per la comparsa di una tumefazione al ginocchio sinistro, accompagnata a dolore intenso ed impotenza funzionale.

Data la presenza di un notevole idrartro, si decide di eseguire una artrocentesi che dà esito a circa 80 cc di liquido torbido sul quale vengono eseguiti: es.chimico-fisico, microscopico, batteriologico e citologico.

Subito dopo si effettua infiltrazione cortisonica con beneficio da parte della paziente.

► DATI DI LABORATORIO

Nel mese di febbraio 2002, come già detto, vengono eseguiti gli esami di routine che rivelano una alterazione degli indici infiammatori, quali: VES 44 mm, FR: 113 U/ml, PCR : 13,7 MG/l.

Su indicazione dello specialista immunologo, nel mese di aprile dello stesso anno la paziente esegue poi: ricerca crioglobuline (con modesta positività), ANA Test (con esito negativo), anti-ENA (negativo), anti-Cardiolipina (negativo), VES (35 mm), PCR (16,8 mg/L) ed APF (risultato positivo).

Sulla base di questi dati e del quadro clinico lo Specialista conclude con una diagnosi di Artrite Reumatoide in fase iniziale e consiglia la terapia con FANS e cortisonici.

Dopo circa un mese viene eseguito un successivo controllo della VES (50 mm), che viene ripetuta nel mese di novembre (41 mm).

L'esame del liquido prelevato con artrocentesi rivela la presenza di un rilevante numero di leucociti (47.800 /mm³), prevalentemente polimorfonucleati (78%), mentre l'esame citologico conferma il reperto flogistico acuto e molti ragociti.

Per quanto riguarda le patologie concomitanti, la glicemia si è sempre mantenuta entro valori accettabili, o solo modestamente aumentati, analogamente alle transaminasi.

CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE ED APPROCCIO EBM AL CASO CLINICO

Il semplice dato degli esami ematochimici di routine come la VES, il fattore reumatoide e la PCR permettono già, inizialmente, di operare una efficace diagnosi differenziale tra le artropatie sieropositive (di cui poi tratteremo) e quelle sieronegative (come l'osteoartrite e le altre malattie degenerative) oppure la spondilite anchilosante, l'artropatia psoriasica, la sindrome di Reiter e le artropatie entesopatiche, per citare le forme più comuni.

Assai più complessa può essere invece la distinzione nell'ambito delle artriti sieropositive, anche se una anamnesi approfondita, insieme ai risultati radiologici e biochimici, è, di solito, sufficiente per districarsi adeguatamente tra le forme più frequenti (AR, connettiviti sistemiche, polimialgia reumatica, gotta, artriti settiche).

Per questo motivo la paziente è stata inviata dallo specialista Reumatologo che, data la negatività dei tests immunologici, ha ipotizzato una A.R. dell'anziano, consigliando una terapia cortisonica.

Nella fase iniziale della malattia, cioè nel momento in cui la paziente è giunta alla nostra osservazione, una forma di A.R. non poteva che essere considerata possibile, in quanto non ancora pienamente rispondente ai criteri diagnostici stabiliti nel 1987 dall'ARA (American Rheumatism Association) ma tuttora assai validi: infatti, nel nostro caso specifico erano presenti solo: l'artrite simmetrica, l'artrite delle articolazioni interfalangee prossimali e metacarpofalangee, l'artrite delle art. radiocarpiche e, infine, la positività del fattore reumatoide.

Per tutto quanto detto ci è sembrato utile, al fine di dare un significativo contributo alla diagnosi precoce, applicare al caso in oggetto l'approccio basato sull'Evidence Based Medicine (EBM).

A questo proposito abbiamo focalizzato la nostra attenzione su alcuni esami di laboratorio che, nel corso degli anni hanno consolidato la loro posizione nell'ambito della diagnosi di Artrite Reumatoide, e cioè il F.R. (Fattore Reumatoide) e una analisi molto utile benché poco nota tra i clinici: l'A.P.F. (Fattore Perinucleare).

Prima, però, di prendere in considerazione questi due esami, è necessario, al fine di una adeguata applicazione del Nomogramma di Fagan, stabilire, nel caso specifico, la probabilità pre- test cioè la prevalenza della malattia in questione.

Per fare questo è di fondamentale importanza attingere quanto più possibile dalla letteratura finora pubblicata sull'argomento.

Molto sinteticamente, l'Artrite Reumatoide è una malattia cronica diffusa in tutto il mondo con una prevalenza, nella popolazione generale, intorno al 2%; inoltre, dato molto importante nel nostro caso, predilige il sesso femminile con un rapporto 4:1 ed esordisce più frequentemente dopo i 40 anni di età.

D'altro canto, è pur vero che la forma di A.R. nell'anziano (> 60 anni) presenta una prognosi assai migliore rispetto alla forma classica, essendo caratterizzata da scarsa erosività, frequenti remissioni spontanee ed una ottima risposta agli steroidi.

Sulla base di questi dati e sul fatto che la nostra paziente presenta almeno tre criteri diagnostici stabiliti dall'American Rheumatism Association (A.R.A.), è possibile indicare una probabilità pre- test sufficientemente elevata, ragionevolmente attorno al 20-25%.

Detto questo possiamo ad analizzare in modo più approfondito gli esami di laboratorio che sono stati scelti per la diagnosi precoce e come essi possono essere utilizzati nell'ottica EBM:

A) F.R. (Fattore Reumatoide)

Il Fattore Reumatoide rappresenta il primo autoanticorpo identificato nell'A.R.; per la precisione, si dovrebbe parlare di Fattori Reumatoidi in quanto si tratta di anticorpi anti-gammaglobuline di diverso tipo: infatti, essi possono essere IG-M (FR classico) oppure IG-G o IG-A.

In genere, il meccanismo patogenetico con cui tali immunoglobuline partecipano alle lesioni tipiche della malattia è dato dall'attivazione complementare che innesca importanti reazioni flogistiche a livello articolare(1).

Da quanto riportato dai testi di riferimento più comunemente utilizzati (1) (2), i F.R. si riscontrano in circa il 70-80% (1, 2) dei casi di A.R.; pertanto, tali fattori presentano una sensibilità relativamente bassa per la malattia in esame e, inoltre, possono essere occasionalmente isolati in molte altre patologie (quali: connettivite mista, LES, TBC, LUE, infezioni virali, leucemie, linfomi, ecc.), come anche in soggetti sani nel 2-10% dei casi (3), e soprattutto, anziani nel 15-20% dei casi (4).

Di conseguenza non è opportuno richiedere tale esame di laboratorio a "tappeto", ma solo in soggetti opportunamente selezionati.

Una analisi più approfondita della letteratura più recente, condotta presumibilmente nel rispetto di una più rigorosa selezione della casistica, sembra però offrire un quadro assai più variegato dei dati. Questo ci ha spinto ad operare delle scelte degli studi pubblicati ed a considerare "criticamente" gli stessi studi in base al tipo di evidenza suggerito dalla metodologia EBM.

I risultati di questa revisione critica sono schematizzati come segue:

ESAME:

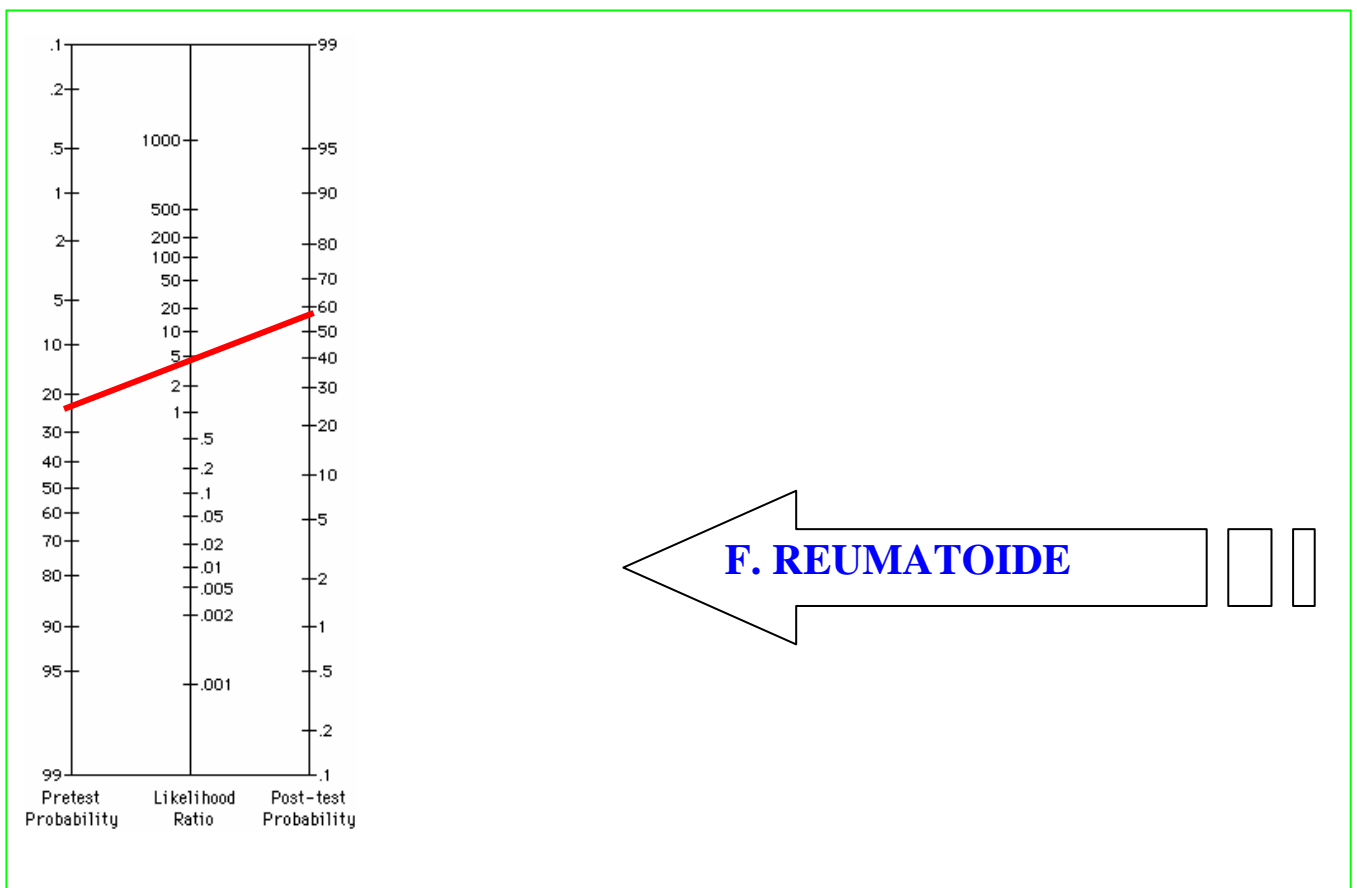
F.R. (Fattore Reumatoide)

| LIVELLO o Tipo di evidenza dello studio | SENSIBI- LITA' (%) | SPECIFICI- TA' (%) | LR + | LR - |
|--|--------------------------|--------------------------|---------|---------|
| VON ESSEN R. et al. – (1993) (5) LIVELLO III | 72 | 86 | 5,1 | 0,3 |
| LI H. et al. – (2000) (6) LIVELLO II | 44,5 | 72,3 | 1,6 | 0,8 |
| SHELLENKEN S.G.A. et al. – (2000) (7) LIVELLO II | 54 | 91 | 6,0 | 0,5 |
| BIZZARO N. et al. – (2001) (8) LIVELLO III | 62 | 84 | 3,9 | 0,5 |
| GOLDBACH – HANSKY R. et al. – (2000) (9) LIVELLO III | 66 | 87 | 5,0 | 0,4 |
| BAS S. et al. – (2002) (10) LIVELLO II | 75 | 74 | 3,0 | 0,3 |

Considerando questi dati complessivamente, e cercando di dare un “peso” maggiore ai risultati evidenziati dagli studi di livello II°, presumibilmente di maggior valore clinico, possiamo concludere che il Fattore Reumatoide presenta una sensibilità piuttosto bassa (61% circa), una specificità buona (81% circa), un valore di LR + modesto (3,8% circa) ed un altrettanto modesto valore di LR – (0,5% circa).

Tutto ciò indica che l’esame diagnostico in oggetto è utile come test di primo impatto, considerato, anche, il suo relativo basso costo, in pazienti che presentano sintomi sospetti di A.R.(o patologie correlate).

Per quanto riguarda l’applicazione pratica nel caso da noi preso in esame, l’utilizzo del Nomogramma di Fagan permette di ottenere una probabilità post-test di circa il 58%; pertanto non particolarmente significativa.



D’altro canto non avremmo potuto aspettarci un risultato migliore trattandosi di un test, date le caratteristiche appena descritte, con basso potere discriminativo, sia come capacità di determinazione della malattia che come capacità di esclusione della stessa. Di conseguenza è stato necessario individuare un test di secondo livello che avesse delle potenzialità migliori.

Il test che analizzeremo adesso sembra, perciò, avere tali caratteristiche

B) A.P.F. (Fattore Perinucleare o Anti Perinuclear Factor):

l'A.P.F. fa parte di un gruppo di anticorpi, prevalentemente IGG, diretti contro sostanze di origine proteica, o peptidi, denominati Pro-FILAGGRINA che sono presenti in granuli sferici cherato-jalini del citoplasma delle cellule epiteliali.

Oltre all'A.P.F., allo stesso gruppo appartengono anche gli autoanticorpi detti AKA (anti-cheratina), AFA (anti filaggrina), Anti-CCP (anti-citrullina) e ne sono in studio molti altri, tanto che è stato coniato il termine: autoanticorpi anti –sistema della Filaggrina (Citokeratine Filament Aggregating Protein) (1).

Tali anticorpi sono presenti nel 3% dei soggetti sani (14) ed in altre artropatie (es. Artrite Psoriasica) (15).

Questi autoanticorpi sono all'esame degli studiosi da più di 10 anni e, pertanto, analogamente al Fattore Reumatoide, siamo stati indotti ad una analisi la più approfondita possibile della letteratura finora pubblicata, tenendo sempre presente l'approccio EBM riguardo il tipo di evidenza ed il conseguente livello degli studi pubblicati.

Ciò ha prodotto i seguenti dati che poi vedremo di esaminare criticamente:

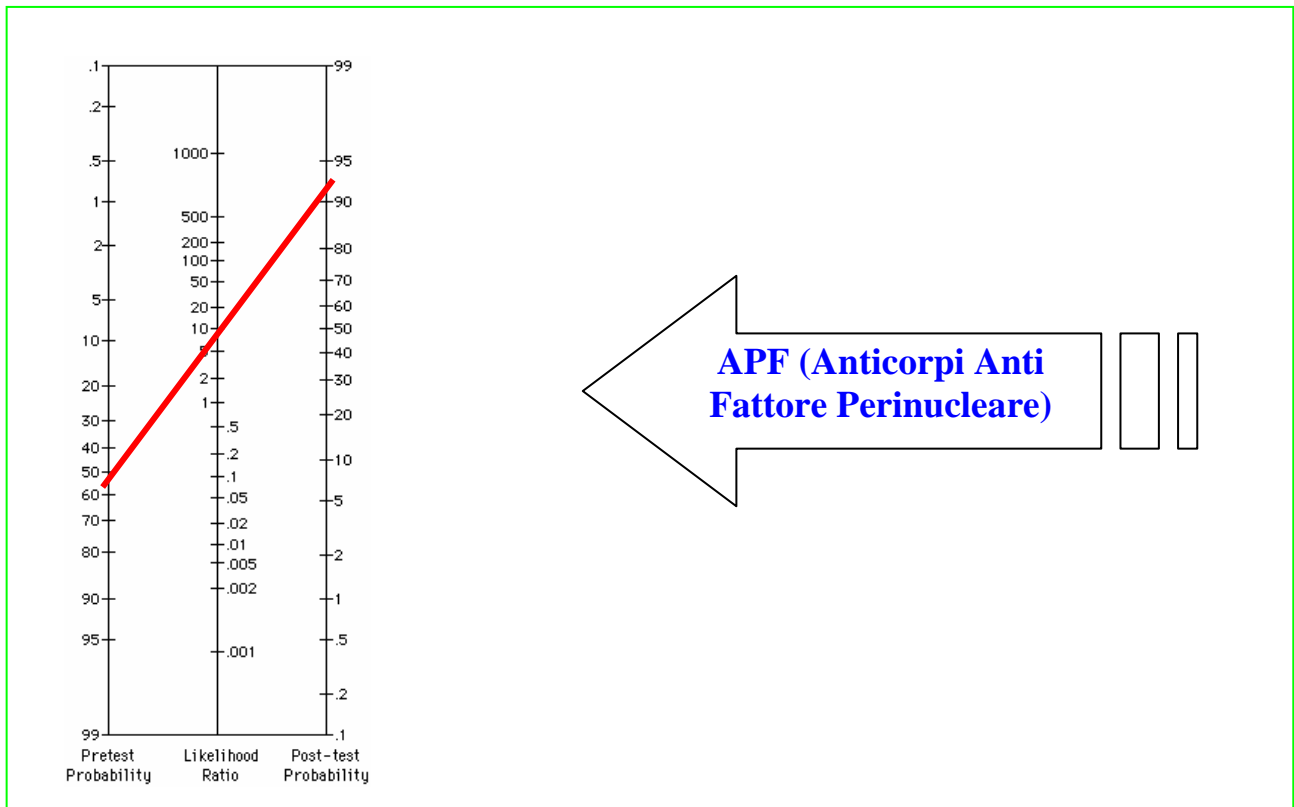
ESAME: A.P.F. (Fattore Perinucleare)

| LIVELLO o tipo di evidenza dello studio | SENSIBILITA' (%) | SPECIFICITA' (%) | LR + | LR - |
|---|------------------|------------------|------|------|
| JANSENS X. et al. – (1988) (11) LIVELLO III | 86,6 | 96,2 | 22,7 | 0,14 |
| BERTHELOT J.M. et al. – (1995) (12) LIVELLO II | 95 | 82 | 5,3 | 0,06 |
| VINCENT C. et al. – (1999) (13) LIVELLO III | 52 | 97 | 17,3 | 0,49 |
| LI H. et al. – (2000) (16) LIVELLO III | 35,2 | 91,4 | 4,0 | 0,70 |
| BAS S. et al. – (2002) (10) LIVELLO II | 46 | 94 | 7,7 | 0,57 |

Pertanto, considerando i dati complessivamente, e cercando di dare un maggior “peso” agli studi di livello II°, presumibilmente più significativi, possiamo affermare che l'A.P.F. presenta una sensibilità piuttosto bassa (60% circa), una specificità molto buona (91% circa), un valore di LR+ discreto (circa 8) ed un LR- modesto (circa 0,4).

Nel nostro caso specifico, essendo l'esame A.P.F. positivo, applicando il Nomogramma di Fagan, si ottengono dei risultati molto interessanti.

Infatti, assumendo come punto di partenza (probabilità pre-test) la probabilità post-test già calcolata con il F.R. otteniamo una probabilità post-test del 92% circa:



Naturalmente, ciò non rappresenta una diagnosi di certezza, ma sicuramente un notevole passo avanti in un campo, quello della patologia auto-immune, dove spesso la diagnosi viene raggiunta assai tardivamente.

I promettenti risultati ottenuti con l'A.P.F., hanno spinto numerosi autori verso la ricerca di simili marcatori di A.R., nel tentativo di aumentare specificità e sensibilità dell'analisi (7) (8) (10).

Per esempio, molto promettente è risultato l'anticorpo ANTI-CCP (anti-Citrullina) ottenendo i seguenti dati: Sensibilità: 68%, Specificità: 96%, LR+: 17, LR-: 0,33.

Per quanto riguarda l'APF il suo valore diagnostico è stato ulteriormente sottolineato dall'evidenza che pazienti con A.R. e con F.R. negativo presentano spesso (tra il 9-21% a seconda delle casistiche) un APF positivo (6) (11) e tale positività si associa più frequentemente ad una prognosi peggiore, con precoce evoluzione erosiva delle lesioni articolari (5) (11) (16), con una più rapida progressione radiologica del danno (17) (18) (19), tanto da indurre molti studiosi ad ipotizzare un precoce ed aggressivo intervento terapeutico, in media da iniziare entro 3 mesi, in questo tipo di pazienti.

Successivamente, l'efficacia della terapia può essere facilmente controllata periodicamente utilizzando i comuni e poco costosi parametri di flogosi quali VES, Fibrinogeno e PCR che si sono dimostrati molto utili a questo scopo (20) (21) (22).

Infine è da sottolineare come una diagnosi precoce della malattia, ed un suo altrettanto precoce trattamento al fine di prevenire le future lesioni articolari, e la conseguente disabilità, non può che

avere un importante impatto socio-economico: infatti dati recenti raccolti dalla Società Italiana di Reumatologia, in collaborazione con il CERGAS dell'Università Bocconi, hanno stimato un costo medio annuo per paziente affetto da A.R. in più di 12mila Euro; di questi, in particolare, il 35% è dovuto ai ricoveri, il 29% alla terapia, il 9% alla diagnostica ed il 27% è a carico del malato stesso.

E' stato stimato, infine, che più tempo trascorre tra l'esordio e la diagnosi della malattia maggiore sarà la gravità della stessa, con conseguente notevole impatto economico. I costi annui diretti ed indiretti per paziente, infatti, nella prima fase della malattia aumentano rispettivamente a 1640 e 2070 Euro, nella seconda a 2900 e 9570 Euro, nella terza a 4240 e 12.180 Euro, e nella quarta a 5700 e 17.250 Euro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BATTERLE C. – LE MALATTIE AUTOIMMUNI – (2001) – PAG. 458- 459 – EDIZ. PICCIN.
- 2) TODESCO S., GAMBARI P. – MALATTIE REUMATICHE – (1998) 2° EDIZ. – PAG. 156 ED. MC GRAW – HILL.
- 3) TOZZOLI R., BIZZARRO N. – LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE – VOL IX N. 1, 1998 – PAG. 171-
- 4) ROMAGNANI S. ET AL.. – MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO – (2000) 2° EDIZ. – PAG. 343 – ED. MC GRAW – HILL.
- 5) VON ESSEN R. ET AL. – PROSPECT FOR AN ADDITIONAL LABORATORY CRITERION FOR RHEUMATOID ARTHRITIS – (1993) SCAND. J. RHEUMATOL. 22, 267 – 272.
- 6) LI H. ET AL. – SPECIFIC ANTIBODIES FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS – ZHONGHA YI XUE ZA ZHI (2000) 80; 20 – 4.
- 7) SCHELLENKENS GA. ET AL. – THE DIAGNOSTICS PROPERTIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ANTIBODIES RECOGNIZING A CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE – ARTHRITIS RHEUM. (2000) 43; 155 – 63-
- 8) BIZZARRO N. ET AL. – DIAGNOSTIC ACCURACY OF THE ANTI-CITRULLINE ANTIBODY ASSAY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS – CLIN. CHEM. (2001) 47; 1089 – 93-
- 9) GOLDBACH – MANSKY R. ET AL. – RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYNOVITIS OF RECENT ONSET – ARTHRITIS RES. (2000) 2; 236 – 43-
- 10) BAS S. ET AL. – DIAGNOSTIC TESTS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS : COMPARISON OF ANTI-CYLLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES, ANTI-KERATINE ANTIBODIES AND IGM-RHEUMATOID FACTORS – RHEUMATOLOGY (2002) 41; 809 – 14-
- 11) JANSSENS X. ET AL. – THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR FOR RHEUMATOID ARTHRITIS – J. RHEUMATOL. (1988); 15; 1346 – 40-
- 12) BERTHELOT J. M. – SPECIFICITY OF ANTIPERINUCLEAR FACTOR FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN RHEUMATOID FACTOR – POSITIVE SERA – BR. J. RHEUMATOL. (1995); 34; 716 – 720-
- 13) VINCENT C. ET AL. – ANTI-PERINUCLEAR FACTOR COMPARED WITH THE SO CALLED “ANTI-KERATIN” ANTIBODIES AND ANTIBODIES TO HUMAN EPIDERMIS FILAGGRIN, IN THE DIAGNOSIS OF ARTHRITIDES – ANN. RHEUM. DIS. (1999); 58; 42 – 8-
- 14) YOUINOU P. ET AL. – THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR. I. CLINICAL AND SEROLOGIC ASSOCIATIONS- CLIN. EXP. RHEUMATOL. (1990) 8; 259 – 264-
- 15) CALZAVARA – PINTON P.G. ET AL. – INCIDENCE OF ANTIPERINUCLEAR FACTOR IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS – ADV. EXP.MED.BIOL. (1999) 455;215 – 220-

- 16) KURKI P. ET AL. – ANTIBODY TO STRATUM CORNEUM (AKA) (ANTIKERATIN ANTIBODY) AND ANTI – PERINUCLEAR FACTOR : MARKERS FOR PROGRESSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS – SCAND. J. RHEUMATOL. (1997) 26; 346 – 9 –
- 17) COMBE B. ET AL. – PROGNOSTIC FACTORS FOR RADIOGRAPHIC DAMAGE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS : A MULTIPARAMETER PROSPECTIVE STUDY – ARTHRITIS RHEUM (2001) 44 ; 1736 – 43 –
- 18) GENEVAY S. ET AL. – AN EIGHT YEAR PROSPECTIVE STUDY OF OUTCOME BY ANTIPERINUCLEAR FACTOR AND ANTIKERATIN ANTIBODIES AT ONSET OF RHEUMATOID ARTHRITIS - ANN. RHEUM. DIS. (2002) 61; 734 – 6-
- 19) MEYER O. ET AL. – ANTICITRULLINATED PROTEIN/PEPTIDE ANTIBODY ASSAYS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS FOR PREDICTING FIVE YEARS RADIOGRAPHIC DAMAGE – ANN. RHEUM. DIS. (2003) 62; 120 – 6-
- 20) ARVIDSON NG. ET AL. – DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: FIBRINOGEN IS SUPERIOR TO THE ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE – SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. (2002) 62; 315 – 9-
- 21) WOLFE F. – COMPARATIVE USEFULNESS OF C-REACTIVE PROTEIN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – J. RHEUMATOL- (1997) 24; 1477 – 85-
- 22) DEVLIN J. ET AL. – THE ACUTE PHASE AND FUNCTION IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS. C-REACTIVE PROTEIN LEVELS CORRELATE WITH FUNCTIONAL OUTCOME – J. RHEUMATOL. (1997) 24; 9 – 13-