

APPLICAZIONE PRATICA DELL'APPROCCIO EBM IN LABORATORIO: UN CASO DI SPONDILITE ANCHILOSANTE.

*Renzo Gianello**, *Danilo Gervasoni***, **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 di ortopedia, Ospedale di Esine (Bs)*

►DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO:

Il paziente G.A.P., di anni 53, giungeva alla nostra osservazione, per la prima volta, circa 10 anni fa, in seguito ad una lunga storia clinica di dolore alla colonna vertebrale che accusava dall'età di 5 anni, allorché gli veniva diagnosticata una cifoscoliosi con compromissione della postura e della deambulazione.

La terapia fisica e l'adozione di un corsetto portava ad una parziale risoluzione del quadro clinico. All'età di 24 anni presenta una importante lombosciatalgia che induce il medico curante al ricovero presso gli O.C. di Brescia.

Dopo varie cure mediche, senza apprezzabili risultati, ed accertamenti diagnostici viene sottoposto ad intervento chirurgico di laminectomia bilaterale (L5-S1) che risolve completamente la sciatalgia ma non il dolore lombo-sacrale, solo parzialmente ridotto da alcuni cicli di terapia fisica e dall'uso di FANS.

Successivamente il paziente presenta una graduale e progressiva rigidità della colonna vertebrale ed all'età di 38 anni manifesta la comparsa di lesioni cutanee ascrivibili, a detta dello specialista dermatologo, ad una dermatite psoriasica.

Dopo varie traversie, giunge al ricovero presso la nostra struttura ospedaliera all'età di 44 anni, per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa a carico della colonna lombo-sacrale.

Dopo uno studio clinico-anamnestico approfondito, vengono eseguiti opportune ed appropriate indagini ematochimiche (che illustreremo in seguito) e, quindi, una consulenza dello Specialista Reumatologo.

Quest'ultimo, sulla base del quadro clinico, degli esami di laboratorio e del quadro Radiologico, pone diagnosi di Spondilite Anchilosante di probabile origine psoriasica, consigliando una terapia a base di Salazopirina e di FANS (Indometacina).

Nel corso degli anni la terapia con Salazopirina è stata abbandonata perché ritenuta inefficace, mentre il paziente continua tuttora la terapia con Indometacina, con benefici alterni.

D'altro canto, la psoriasi non ha trovato soluzione con terapia alcuna, tanto che, attualmente, essa interessa circa 1/3 della superficie cutanea.

Due anni fa circa, in seguito ad incidente automobilistico, il soggetto si procura la frattura di D12, di L1 e dell'omero destro.

In questa occasione viene eseguita una indagine RNM che conferma la fusione dei corpi vertebrali al tratto dorso-lombare ed una stenosi secondaria del canale vertebrale.

L'esame clinico attuale evidenzia una fusione della colonna in toto, la presenza di algie a numerose articolazioni ed una evidente compromissione della capacità deambulatoria che peggiora sensibilmente la qualità di vita.

E' inoltre rilevabile un incremento ponderale importante (110 kg circa), ipercifosi dorsale e iperlordosi cervicale.

L'autonomia deambulatoria è scarsa e possibile solo con l'uso di bastoni.

Il rachide è molto rigido, soprattutto nel tratto lombo-sacrale mentre la dermatopatia desquamativa è ormai diffusa a dorso, braccia, addome, cosce e gambe.

I parametri funzionali articolari di gomiti, spalle, polsi e ginocchia sono assai ridotti su tutti i piani.

►DATI DI LABORATORIO:

I risultati delle indagini di laboratorio rivelano un modestissimo incremento degli indici di attività infiammatoria, con VES: 20 mm, F.R. negativo, PCR negativa, acido urico: 8,3 mg%ml.

Sono stati eseguiti anche test di carattere immunologico che hanno evidenziato una lieve positività dell'ANA test, un anti-DNA negativo, anti-mitocondri negativi, ma soprattutto la positività dell'HLA B27 (Antigene di Istocompatibilità B27).

► **APPROCCIO EBM AL CASO CLINICO**

Le indagini di laboratorio appena descritte impongono una diagnosi differenziale tra varie patologie facenti parte del capitolo delle spondiloartriti (o spondiloartropatie) sieronegative.

Tali artropatie sono state recentemente riordinate dal punto di vista classificativo da Amor (1990) e dall' E.S.S.G. (European Spondyloarthropaty Study Group) nel 1991 con lo scopo di poter agevolmente collocare forme patologiche che, specie nelle fasi iniziali di malattia, risulterebbero indifferenziate tanto da non trovare una adeguata collocazione nosologica.

Nel nostro caso la diagnosi differenziale si pone tra la Spondilite Anchilosante (associata a Psoriasi), l'Artrite Reattiva, l'Artrite Psoriasica con variante Spondilitica e le Artriti associate a patologie infiammatorie autoimmuni dell'intestino.

Tra queste abbiamo escluso l'Artrite Reattiva per la mancanza, nell'Anamnesi, di una recente infezione, di una artrite acuta o di una poliartrite associata ad uretrite e congiuntivite (S. di Reiter); Per analoghe ragioni abbiamo escluso l'Artrite associata a malattie infiammatorie intestinali (come la Rettocolite Ulcerosa e il M. di Crohn) non presentando il paziente i segni di una compromissione intestinale, alla quale peraltro, in questi casi, la spondiloartrite si associa solitamente nel 5-10% dei casi (1).

Molto più arduo, nel nostro caso, è distinguere tra la Spondilite Anchilosante (S.A.) ed una forma di Artrite Psoriasica (A.P.) a prevalente manifestazione spondilitica.

Quest'ultima, in caso di marcata componente spondilitica associata a positività dell'antigene HLAB27, è indistinguibile dalla Spondilite Anchilosante vera e propria (come nel caso clinico qui presentato).

E' inoltre da sottolineare che nella percentuale variabile del 10-15% la Psoriasi possa insorgere dopo la patologia articolare (1).

Di una qualche utilità diagnostica è la presenza di una Sacroileite, che manifesta aspetti diversi nelle due patologie: infatti nella S.A. la localizzazione sacroileitica si manifesta di solito bilateralmente (simmetrica all'indagine radiologica), mentre nella A.P. è più spesso monolaterale (asimmetrica).

Per questi motivi, si è ricorso alla stesura dei cosiddetti "Criteri di New York "(1982) che considerano sia le manifestazioni sacroileitiche che precisi criteri diagnostici clinico-biochimici.

In particolare, questi ultimi evidenziano l'associazione tra una sacroileite monolaterale di grado III-IV o bilaterale di grado II-IV con una lombalgia infiammatoria presente da almeno 3 mesi, oppure una limitazione funzionale del Rachide sia sul piano sagittale che su quello frontale, oppure una ridotta espansibilità toracica (2).

Ciò presuppone una stretta collaborazione con lo Specialista Radiologo, che deve essere particolarmente sensibilizzato ed informato sui criteri clinico-radiologici che si manifestano in tali patologie.

Dal punto di vista epidemiologico l'incidenza della A.P. varia dal 5-7% sui pazienti ambulatoriali al 30% sui pazienti ospedalizzati (che generalmente presentano manifestazioni cliniche più serie (2), mentre la incidenza della S.A. è nettamente inferiore, con percentuali variabili dallo 0,1 allo 0,5 % e con incidenza prevalente nelle fasce di età giovanile (15-35 anni), nel sesso maschile (9:1), a differenza della A.P (2).

Alla luce di questi dati ed alla lunga storia clinica del paziente in oggetto, possiamo ragionevolmente porre una probabilità pre-test, al fine di una adeguata applicazione del Nomogramma di Fagan e delle indicazioni della Medicina basata sulle evidenze (EBM), di almeno il 25-30 %.

Per quanto attiene ai test diagnostici che abbiamo considerato più significativi al fine di una diagnosi il più precoce possibile abbiamo scelto le indagini radiologiche (Radiografia del bacino e delle art. sacroiliache) e la ricerca dell'HLA B27.

Purtroppo la letteratura reperibile su questo argomento si è rivelata avara di dati di un certo rilievo e pertanto cercheremo di discutere in modo critico i dati a disposizione.

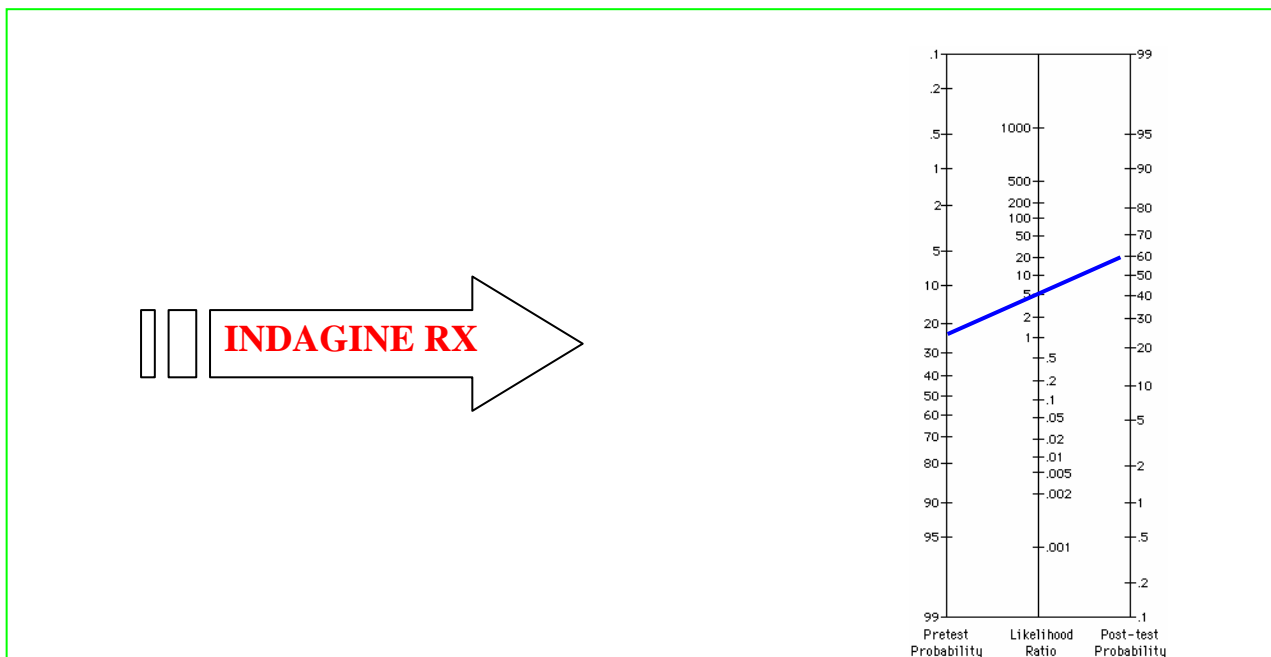
A) Il dato radiologico di Sacroileite risulta associato alla Psoriasi, secondo alcuni A.A., nel 20% dei casi (di cui l'8% è asintomatico) (3), secondo altri nel 14% dei casi (di cui il 7% affetti da S.A. giàdiagnosticata) (4), ed infine addirittura nel 78% dei casi in un recente studio randomizzato multicentrico (livello I° in base all'approccio EBM) (5).

Riguardo invece all'associazione tra Sacroileite e S.A., essa è stata riscontrata nel 79% dei casi da alcuni A.A.(6), nel 19% dei casi da altri (7), ed infine nel 72% dei casi in uno studio multicentrico del 1985 (8).

L'ACP ha pubblicato recentemente uno studio (9) sulla correlazione tra indagine radiologica classica e presenza di spondiloartropatia: la sensibilità è relativamente bassa (50%), la specificità molto buona (90%) mentre l' LR+ è discreto (5,0) e l'LR- è scarso (0,56).

Possiamo concludere quindi che tale tipo di indagine può essere considerato buono ai fini di uno screening, dato la bassa sensibilità ed il basso potere di esclusione della malattia.

L'introduzione della TAC ha migliorato sensibilità e capacità di esclusione ma ha ridotto la specificità dell'esame radiologico (sensibilità: 80%, specificità: 70%, LR+: 2,7, LR-: 0,29) (9). L'applicazione pratica del Nomogramma di Fagan, nel nostro caso specifico, presupponendo la presenza di segni radiologici precoci di spondiloartropatia, porta ad un risultato non particolarmente esaltante (60%) relativamente alla probabilità post-test, e rende necessaria l'introduzione di un test diagnostico (che vedremo successivamente) che abbia maggiori possibilità di discriminazione.



B) Per quanto concerne il test diagnostico da noi preso in considerazione, il dosaggio dell'HLA B27, esso si associa nel 30% dei casi all'Artrite Psoriasica (soprattutto nei pazienti affetti dalla variante spondilitica) (1).

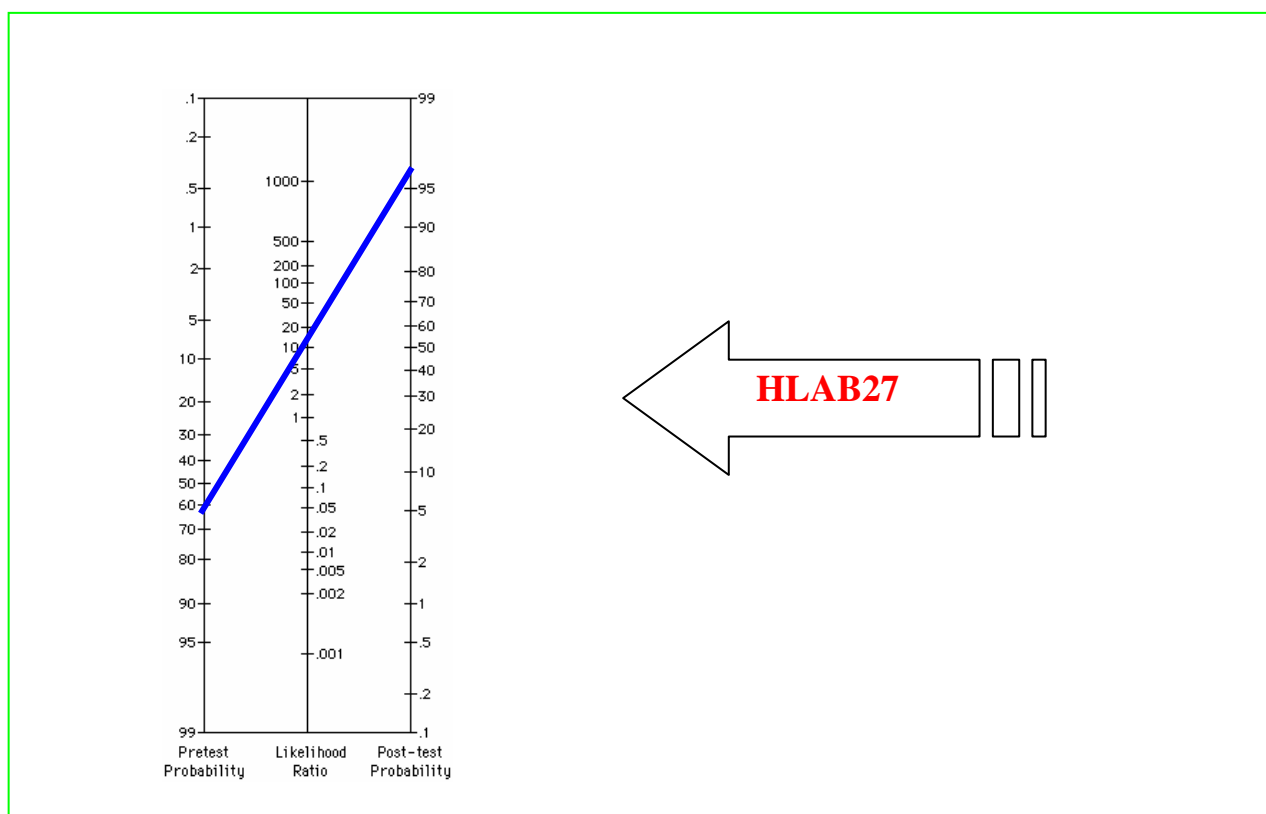
Ben più elevata è l'associazione tra S.A. e positività dell'HLA B27: nella popolazione caucasica, infatti, tale associazione può arrivare anche al 96% (2; 8;10;11;16) a seconda delle casistiche.

Dati gli elevati costi dell'esecuzione di questo test è improponibile il suo utilizzo 2 "a tappeto" ma deve essere riservato ai casi di difficile interpretazione, laddove risultano insufficienti i criteri di New York.

Dati cumulativi pubblicati qualche anno fa (12) hanno evidenziato una elevata sensibilità e specificità (92%), un valore di LR+ molto buono (11,5), ed un ottimo LR-, in grado di apportare delle modifiche conclusive alla probabilità post-test della malattia (LR-: 0,09).

Dati di questo tipo permettono al test di avere un elevato potere discriminante ed una elevata capacità di esclusione della malattia.

Se, infatti, applichiamo il Nomogramma di Fagan al nostro caso clinico, utilizzando come punto di partenza la probabilità pre-test già calcolata dalla indagine radiologica (60%), otteniamo una probabilità post-test molto promettente, ed altamente significativa (96% circa), cioè:



E' di fondamentale importanza comunque sottolineare quanto sia importante pervenire, in casi simili, ad una diagnosi quanto più precoce possibile.

A tal riguardo un recente studio epidemiologico (13) ha preso in considerazione un gruppo di 92 pazienti affetti da S.A. della durata media di 15 anni e nei quali la diagnosi era stata posta dopo circa 6 anni dall'esordio (e quindi piuttosto tardivamente): negli ultimi 10 anni la loro qualità di vita, come nel caso clinico qui illustrato, era notevolmente peggiorata non essendo stati sottoposti a terapia adeguata.

Nonostante la recente introduzione di farmaci innovativi (ad es. Etanercept), la terapia fisica rappresenta un sistema efficace per il controllo della progressione della S.A..

Essa si avvale del controllo posturale, della ginnastica respiratoria, della mobilizzazione della colonna vertebrale, della rieducazione funzionale e dell'idroterapia: se introdotte nelle fasi iniziali, la loro efficacia risulta migliore nel ridurre il livello di disabilità e nel raggiungere una qualità di vita più che accettabile.

Tutto questo viene ottenuto, oltretutto, con un minor dispendio di risorse economiche da parte del S.S.N..

BIBLIOGRAFIA

- 1) Betterle C. : Le malattie autoimmuni, 2001, Ed. Piccin.
- 2) Todesco S., Gambari P.F.: Malattie Reumatiche-II edizione, Mc Graw-Hill, 1998.
- 3) Harvie J.N. et al.: Sacroiliitis in severe Psoriasis. Am. J. Roentgenol. 127,579-840, 1976.
- 4) Maldonado-Cocco et al.: Prevalence of Sacroiliitis and Ankylosing Spondylitis in psoriatic patients-J.Rheumatol.5,311-313, 1978.
- 5) Battistone M. et al: The prevalence of Sacroiliitis in Psoriatic Arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A department of veterans affairs cooperative study-Skelet.Radiol.28,196-201, 1999.
- 6) Bergfeldt L. et al.: Ankylosing Spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. Am.J.Med 73, 187-191,1982.
- 7) Prohaska E.: Isolated Sacroiliitis as monosymptomatic form of Ankylosing Spondylitis. A possible cause of chronic back-pain.Clin.Rheumatol.,3,33-37,1984.
- 8) Goie the HS et al. : Evaluation of diagnostic criteria for Ankylosing Spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for Ankylosing Spondylitis.Br.J.Rheumatol. 24. 242-249,1985.
- 9) Black E.R. et al.: Diagnostic strategies-Philadelphia, ACP,1999.
- 10) Isomaki H. et al.:HLAB27 and Artrytis.Ann.Clin.Res., 7,138-145,1975.
- 11) Goodman C.E. et al.:Ankylosing Spondylitis in women.Arch.Phys.Med.Rehabil.,61,167-170,1980.
- 12) Goldenberg K. et al.: Diagnostic Testing Handbook for clinical decision making-Chicago, Year Medical Publisher,1988.
- 13) Jajic Z. et al.:Clinical features of Ankylosing Spondylitis.Epidemiological Study. Reumatiz. Am., 45,13-80,1997.