

LA SPONDILITE ANCHILOSANTE

Salvatore D'Angelo, Carlo Palazzi, Ignazio Olivieri

Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata-Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera

INTRODUZIONE

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica a eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale (articolazioni sacro-iliache e colonna vertebrale), ma che può coinvolgere anche le articolazioni e le entesi periferiche. In molti casi la malattia è progressiva ed è causa di disabilità di grado non inferiore a quella provocata dall'artrite reumatoide [1].

La forma *classica* (primaria o idiopatica) è quella che insorge al di fuori di ogni altra condizione e va distinta dalla *secondaria* che può comparire in corso di psoriasi, artrite reattiva o malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn e colite ulcerosa).

CLASSIFICAZIONE

La SA è considerata la forma più tipica delle spondiloartriti (SpA). Le SpA, dette anche spondilo-entesoartriti sieronegative, rappresentano un gruppo di malattie infiammatorie articolari che condividono molteplici aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici. Il termine spondilo-entesoartrite rimarca i tre aspetti principali che caratterizzano queste affezioni: l'interessamento del rachide, delle entesi periferiche e delle articolazioni periferiche.

In questo gruppo, oltre alla SA, vengono classificate le seguenti patologie:

- artrite psoriasica
- artrite reattiva
- spondiloartriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali o artriti enteropatiche
- spondiloartriti indifferenziate.

Nelle fasi di esordio delle SpA non è sempre agevole differenziarle tra loro perché sono molti gli aspetti clinici in comune. L'European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) ha proposto nel 1991 criteri classificativi dell'intero gruppo delle SpA [2]. Questi criteri (*Tabella 1*) hanno un'alta specificità e sensibilità, ma non sono sufficienti a classificare pazienti con manifestazioni isolate (artrite periferica, dattilite, entesite o rachialgia infiammatoria).

TABELLA 1. CRITERI CLASSIFICATIVI DELLE SPONDILOARTRITI DELL'EUROPEAN SPONDYLOARTHRITIS STUDY GROUP

Criteri maggiori (almeno uno)
<ul style="list-style-type: none"> ● Dolore infiammatorio vertebrale (cervicale, dorsale o lombare) con almeno 4 delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> a) durata superiore a 3 mesi b) esordio insidioso c) miglioramento con l'esercizio d) associato a rigidità mattutina e) insorto in soggetto di età inferiore a 45 anni ● Artrite periferica asimmetrica o prevalentemente localizzata agli arti inferiori
Criteri minori (almeno uno)
<ul style="list-style-type: none"> ● Familiarità (primo o secondo grado) per spondilite anchilosante, psoriasi, artrite reattiva, uveite acuta o malattia infiammatoria intestinale ● Psoriasi (pregressa o in atto, documentata da un medico) ● Malattia infiammatoria intestinale (malattia di Crohn o colite ulcerosa, confermati con esame radiologico o endoscopico) ● Dolore gluteo alternante (riferito o in atto) ● Entesopatia (dolore spontaneo, riferito o in atto, o dolorabilità alla pressione dell'inserzione calcaneare del tendine d'Achille o della fascia plantare) ● Uretrite o cervicite non gonococcica o diarrea acuta nel mese precedente l'insorgenza dell'artrite ● Reperto radiologico di sacro-ileite definita (se bilaterale grado 2-4, se monolaterale grado 3-4)
Sensibilità 87%, specificità 87% (con sacro-ileite) Sensibilità 77%, specificità 89% (senza sacro-ileite)
(Da: Dougados M et al Arthritis Rheum 1991; 34:1218-1227)

Altri criteri classificativi dell'intero gruppo delle SpA sono i criteri di Amor (*Tabella 2*) [3], che hanno il vantaggio, rispetto a quelli dell'ESSG, di poter classificare come affetto da una SpA anche un paziente con una forma indifferenziata che non presenti almeno uno dei due criteri maggiori ESSG (dolore infiammatorio vertebrale o artrite periferica). Comunque anche questi criteri non sono in grado di classificare pazienti con manifestazioni isolate (nessun singolo criterio raggiunge il punteggio minimo di 6).

Nel corso degli anni è stata proposta una serie di criteri classificativi per la SA come entità clinica a sé stante. Attualmente, quelli più utilizzati sono i criteri di New York modificati (*Tabella 3*) [4]. Per poter classificare un paziente come affetto da SA occorre il soddisfacimento del criterio radiologico (sacro-ileite bilaterale di almeno grado 2 o sacro-ileite monolaterale di almeno grado 3) in presenza di almeno un criterio clinico.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza varia, a seconda dell'etnia e dei criteri classificativi utilizzati, tra lo 0,2 e l'1,8%.

In Italia uno studio recente condotto nelle Marche ha mostrato una prevalenza dello 0,37% [5].

TABELLA 2. CRITERI CLASSIFICATIVI DELLE SPONDILOARTRITI SECONDO AMOR

Parametro	Punteggio
A. Sintomi clinici o storia di:	
1. Dolore notturno e/o rigidità mattutina del rachide lombare o dorsale	1
2. Oligoartrite asimmetrica	2
3. Dolore gluteo mal localizzato	1
Dolore gluteo alternante	2
4. Dita delle mani o dei piedi "a salsicciotto"	2
5. Talalgia o altra entesopatia ben definita	2
6. Uveite	2
7. Uretrite non gonococcica o cervicite entro un mese dall'esordio dell'artrite	1
8. Diarrea acuta entro un mese dall'esordio dell'artrite	1
9. Psoriasi e/o balanite e/o malattia infiammatoria intestinale in atto o pregressa	2
B. Reperti radiologici	
10. Sacro-ileite (stadio 2 o più se bilaterale, stadio 3 o più se unilaterale)	2
C. Predisposizione genetica	
11. Positività dell'antigene HLA-B27 e/o storia familiare di spondilite anchilosante, artrite reattiva, psoriasi, uveite o malattia infiammatoria cronica	2
D. Risposta al trattamento	
12. Miglioramento del dolore entro 48 ore dall'assunzione di un FANS e/o rapida (48 ore) ricomparsa dopo la sospensione	2
Un paziente è considerato affetto da spondiloartrite in presenza di un punteggio ≥ 6 . Sensibilità 90%, specificità 87%	
(Da: Amor B et al Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57:85-89)	

TABELLA 3. CRITERI CLASSIFICATIVI PER LA SPONDILITE ANCHILOSANTE (CRITERI DI NEW YORK MODIFICATI)

1. Lombalgia di durata superiore a 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo
2. Limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale
3. Ridotta espansione toracica corretta per sesso e per età
4. Sacro-ileite bilaterale di grado 2-4 o monolaterale di grado 3-4
Spondilite anchilosante definita in caso di presenza del criterio radiologico (criterio 4) più almeno un criterio clinico (criteri 1-3)
(Da: van der Linden S et al Arthritis Rheum 1984; 27:361-368)

La malattia esordisce in genere in soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni e meno del 5% dei casi ha un esordio a un'età superiore a 45 anni. Il rapporto F/M è di 1/3. Di solito l'espressione clinica della SA è più severa nei soggetti di sesso maschile. Le donne hanno un impegno vertebrale meno severo, ma sono più sintomatiche per quanto riguarda l'interessamento di anche, ginocchia, caviglie e polsi.

La malattia è 10-20 volte più frequente in parenti di primo grado di pazienti con SA rispetto alla popolazione generale.

EZIOPATOGENESI

La precisa eziologia non è nota. Comunque, la stretta associazione con l'HLA-B27 (presente nel 80-95% dei pazienti e solo nel 4% della popolazione generale italiana) suggerisce che la malattia sia dovuta a una risposta immune a stimoli ambientali (verosimilmente infettivi) in soggetti geneticamente suscettibili. I fattori genetici sono responsabili al 98% della suscettibilità alla malattia, ma con modalità di tipo poligenico e con un rischio attribuibile all'HLA-B27 non superiore al 50%. Quindi l'HLA-B27 appare come un fattore di suscettibilità importante, ma non è assolutamente richiesto né è il solo fattore necessario. Altri geni, come l'HLA-B60 o l'HLA-DR1, possono essere responsabili della suscettibilità alla malattia.

La prevalenza della SA nella popolazione generale HLA-B27 positiva è minore del 2%, mentre nell'ambito dei parenti HLA-B27 positivi di un paziente con SA è circa il 20%.

Ci sono numerose evidenze che suggeriscono un rapporto tra SpA e infezioni, e in particolare tra artrite reattiva e infezioni sostenute da batteri intracellulari facoltativi o obbligati. Nella SA il ruolo degli agenti infettivi è poco chiaro. Comunque, è stata riscontrata una correlazione tra elevati livelli di anticorpi anti-*Klebsiella* e presenza di lesioni intestinali in corso di SA. Si ipotizza che la presenza di antigeni batterici possa sostenere la flogosi non in maniera diretta, ma verosimilmente attraverso una stimolazione persistente di linfociti T cross-reattivi nei confronti di autoantigeni.

ANATOMIA PATOLOGICA

I due aspetti fondamentali che caratterizzano il processo patogenetico della SA sono l'infiammazione e la neoformazione ossea. Sebbene si ipotizzi che la flogosi rappresenti il meccanismo innescante la neoformazione ossea, non c'è una stretta correlazione tra questi due processi.

Il sito primario di danno nella SA è l'entesi, cioè l'inserzione ossea di legamenti, tendini, fasce e capsule articolari [6,7]. Inizialmente il connettivo fibroso lasso subcondrale assume aspetti granulomatosi con infiltrazione da parte di plasmacellule, linfociti, mastociti, macrofagi e condrociti. Coesistono, inoltre, edema interessante lo spazio midollare adiacente e difetti erosivi della corticale ossea dovuti a un incremento dell'attività osteoclastica. In seguito, l'entesite è caratterizzata da fibrosi per stimolazione dei fibroblasti, da eventuale metaplasia cartilaginea e da proliferazione di tessuto reattivo che sostituisce l'entesi. Le successive fasi di erosione e neoformazione sul versante osseo dell'entesi sono alla base del processo detto osteite.

Tipici della SA sono i processi di ossificazione di legamenti, tendini e capsule articolari e la formazione di sindesmofiti, che derivano dall'entesite a carico delle fibre esterne dell'*anulus* fibroso del disco intervertebrale e dall'osteite delle zone d'inserzione ai piatti vertebrali.

QUADRO CLINICO

Manifestazioni articolari

Il tipico sintomo di presentazione è rappresentato da una *lombalgia cronica* e/o da un *dolore gluteo* ("sciatica mozza") di tipo infiammatorio.

Il dolore è tipicamente a esordio insidioso, profondo e mal definito; prevalentemente localizzato nella regione delle sacro-iliache, può talvolta essere riferito verso la regione della cresta iliaca o del grande trocantere. Sebbene all'inizio il dolore sia monolaterale o alternante, entro pochi mesi diventa persistente e bilaterale estendendosi anche alla regione lombare. Si associa al dolore una rigidità che si accentua al mattino e che può avere una durata anche di alcune ore.

La rachialgia lombare è, comunque, un sintomo molto comune, presente fino all'80% della popolazione generale. Pertanto, la lombalgia infiammatoria della SA va differenziata da quella non infiammatoria o meccanica. I caratteri distintivi sono: esordio prima di 40 anni; carattere insidioso; persistenza da almeno 3 mesi; associazione con rigidità mattutina; miglioramento con l'esercizio (Tabella 4).

TABELLA 4. DIFFERENZE TRA LOMBALGIA INFIAMMATORIA E MECCANICA

	Inflammatoria	Meccanica
Esordio	Insidioso	Acuto
Durata	Lunga	Anche breve
Età	<40 anni	15-90 anni
Dolore notturno	++	±
Rigidità mattutina	+++	+
Con il riposo	Peggiora	Migliora
Con il movimento	Migliora	Peggiora
Risposta ai FANS	+++	+

Recentemente sono stati proposti criteri diagnostici per la lombalgia infiammatoria (Tabella 5) [8].

TABELLA 5. CRITERI DIAGNOSTICI PER LA LOMBALGIA INFIAMMATORIA

In soggetti con lombalgia cronica (durata <3 mesi) e con esordio della sintomatologia a un'età inferiore a 50 anni, il dolore può essere definito "infiammatorio" se sono presenti almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- rigidità mattutina di almeno 30 minuti di durata
- miglioramento del dolore alla schiena con l'esercizio, ma non con il riposo
- risveglio per il dolore alla schiena nella seconda metà della notte
- glutalgia alternante (dolore localizzato nella regione delle natiche spesso alternante e irradiato alla faccia posteriore delle cosce, cosiddetta "sciatica mozza")

(Da: Rudwaleit M et al Arthritis Rheum 2005; 52:1000-1008)

Il coinvolgimento delle articolazioni costo-vertebrali e costo-trasversarie e le entesiti della manubrio-sternale, delle costo-sternali e delle inserzioni dei muscoli respiratori possono causare un *dolore toracico* che si accentua con la tosse o gli starnuti.

Il progressivo irrigidimento del rachide con protrusione anteriore del tratto cervicale, l'ipercifosi dorsale, l'abolizione della lordosi lombare determina le tipiche alterazioni posturali caratteristiche della malattia inveterata, da cui deriva la definizione "l'uomo che non guarda più il cielo".

Una complicanza assiale tardiva è la *spondilodiscite* che consiste nel cedimen-

to di un disco intervertebrale associato a fenomeni erosivi da osteite dei piatti vertebrali. Clinicamente è caratterizzata dall'insidiosa comparsa di dolore sordo al rachide, accentuato con il movimento. Va segnalata, comunque, la possibilità di pazienti completamente asintomatici in cui il riscontro di spondilodiscite rappresenta un reperto radiologico occasionale.

Le anche sono le articolazioni extra-assiali più frequentemente coinvolte. Il loro interessamento determina dolore inguinale irradiato anche al ginocchio con riduzione della rotazione e dell'abduzione. Possono essere interessate altre sedi, solitamente sotto forma di una *mono-oligoartrite asimmetrica* interessante soprattutto le grosse articolazioni degli arti inferiori. Seppur meno frequentemente rispetto all'artrite psoriasica, nella SA è possibile la comparsa di borsiti e di dattiliti [9].

Il *processo entesitico* può determinare dolorabilità alla pressione in alcune sedi *extra-articolari* come giunzioni costo-sternali, processi spinosi vertebrali, creste iliache, grandi trocanteri femorali, tuberosità ischiatiche, tuberosità tibiali o talloni (entesite achillea e fascite plantare).

Manifestazioni oculari

Luveite anteriore acuta (o iridociclite) è la manifestazione extra-articolare più frequente (25-30%). Le manifestazioni oculari non sono correlate all'attività della malattia articolare e sono più frequenti nei pazienti HLA-B27 positivi. L'attacco è tipicamente acuto e monolaterale, anche se può essere alternante. L'occhio è arrossato, dolente; vi sono disturbi visivi, fotofobia e aumentata lacrimazione.

Manifestazioni intestinali

Fino al 60% dei pazienti con SA presenta una flogosi cronica intestinale in assenza di manifestazioni cliniche. In circa il 6% di questi pazienti può svilupparsi una vera e propria malattia infiammatoria intestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn).

Manifestazioni cardiovascolari

Sono rappresentate da aortite ascendente, insufficienza aortica e anomalie di conduzione che divengono più frequenti con l'aumentare della durata di malattia [10]. In alcuni casi possono presentarsi anche in maniera isolata come una manifestazione legata alla presenza dell'HLA-B27. I disturbi di conduzione possono tipicamente variare o regredire nel tempo.

Manifestazioni polmonari

Il progressivo e tipico irrigidimento del rachide e l'interessamento della gabbia toracica conducono a un'importante insufficienza funzionale e a una ridotta capacità ventilatoria [11]. In aggiunta, dopo circa 20 anni dall'esordio della malattia può realizzarsi una fibrosi polmonare lentamente progressiva. L'interessamento fibrotico dell'apice (meglio evidenziabile con la TC ad alta risoluzione) appare caratteristico ed è possibile sede di severe complicanze infettive, specie fungine. Non sempre è agevole la diagnosi differenziale con le lesioni tubercolari.

Manifestazioni neurologiche

Sono causate da fratture o fenomeni compressivi (ossificazione del legamento longitudinale posteriore, lesioni distruttive del disco intervertebrale, stenosi del canale vertebrale e dei fori di coniugazione). La sede più frequente è a livello

lo cervicale distale (C5-C6 e C6-C7). Sono descritte anche sublussazioni atlanto-assiali anteriori con esordio insidioso di dolore nucale e cervicale, accompagnato da tremori, parestesie e da iper-riflessia agli arti superiori.

La sindrome della *cauda equina* rappresenta una rara ma seria complicanza della SA di lunga durata che interessa le radici nervose lombo-sacrali. Si presenta con dolore e perdita della sensibilità (anestesia a sella), a cui frequentemente si associano impotenza e incontinenza fecale e urinaria.

Manifestazioni renali

L'impegno renale è legato alla presenza di nefropatia da IgA o alla comparsa (molto tardiva) di amiloidosi.

Osteoporosi

Sebbene la malattia sia caratterizzata da un processo infiammatorio evolvente verso l'ossificazione e l'anchilosi, i pazienti affetti da SA possono frequentemente sviluppare osteoporosi e presentare un elevato rischio di fratture. La concomitanza di osteoporosi e di rigidità del rachide è responsabile dell'aumento di 6-8 volte del rischio di fratture vertebrali. In particolare, la frequenza delle fratture vertebrali nei pazienti con SA sarebbe compresa fra il 9 e il 18%.

L'osteoporosi è stata a lungo considerata una complicanza tardiva della malattia, anche se da numerosi studi è emersa un'elevata prevalenza di osteoporosi e di fratture anche nelle fasi precoci.

Il grado di osteoporosi spesso è difficile da quantificare con correttezza. Infatti la presenza di sindesmofiti porta in molti casi a valori densitometrici lombari normali o addirittura aumentati.

La patogenesi della perdita generalizzata di massa ossea in pazienti con SA non è stata ancora chiarita. Sono stati chiamati in causa vari fattori:

- la riduzione della mobilità, importante soprattutto nelle forme tardive
- i corticosteroidi, anche se un utilizzo per via sistemica è raro nella SA
- il rilascio locale (a livello delle entesi interessate dal processo flogistico) di citochine infiammatorie.

Quest'ultima ipotesi spiegherebbe la stretta relazione tra osteoporosi e attività di malattia.

SEMEIOTICA CLINICA

La limitazione della motilità vertebrale è valutabile mediante la flessione anteriore, l'iperestensione e la flessione laterale. Vi può essere scomparsa della lordosi lombare e, in fase tardiva, cifosi dorsale e inversione della lordosi cervicale. Frequente è l'interessamento delle anche e delle articolazioni/entesi della gabbia toracica.

Le principali manovre semeiotiche che valutano la limitazione della motilità del rachide, delle anche e della gabbia toracica sono:

- **distanza occipite-muro:** con il paziente in posizione eretta, con dorso e talloni contro la parete, con la linea di sguardo in orizzontale (evitando movimenti di estensione del collo), facendo il massimo sforzo per toccare con la testa la parete, si misura la distanza tra la protuberanza occipitale e il muro

- **distanza trago-muro:** con il paziente in posizione eretta, con dorso e talloni contro la parete, con la linea di sguardo in orizzontale (evitando movimenti di estensione del collo), facendo il massimo sforzo per toccare con la testa la parete, si misura la distanza tra il trago e il muro da entrambi i lati, facendo poi la media delle due misurazioni
- **rotazione cervicale:** con il paziente seduto su una sedia, l'esaminatore, alle sue spalle con un goniometro poggiato al proprio torace, misura in gradi la massima rotazione cervicale verso destra e verso sinistra facendo poi la media delle due misurazioni
- **espansibilità toracica:** con il paziente in posizione seduta, va misurata in massima inspirazione (preceduta da un'espirazione massimale), a livello del IV spazio intercostale negli uomini e subito sotto le mammelle nelle donne; i valori normali sono età- e sesso-dipendenti e valori inferiori a 2,5 cm in uomini giovani con una lombalgia a esordio insidioso sono molto suggestivi di SA
- **test di Schöber modificato:** con il paziente in posizione eretta, si segna il punto mediano della linea che unisce le due spine iliache postero-superiori e un punto posto verticalmente 10 cm più in alto, e si invita il paziente a flettersi in avanti senza piegare le ginocchia: in caso di ridotta motilità vertebrale la distanza tra i due punti sarà inferiore a 15 cm
- **flessione laterale lombare:** il paziente in posizione eretta, con dorso e talloni contro la parete, con le mani lungo le cosce, viene invitato a flettersi lateralmente nel tentativo di avvicinarsi con una mano al pavimento senza sollevare il piede controlaterale, senza flettere le ginocchia e cercando di mantenere la posizione eretta con il corpo lungo la parete; per ciascun lato viene misurata la differenza tra la distanza dell'estremità del terzo dito e il pavimento in condizioni basali e dopo flessione laterale, e infine viene calcolata la media delle due differenze
- **distanza intermalleolare:** il paziente, sdraiato su un lettino, è invitato a divaricare al massimo (anche oltre la superficie del lettino stesso) gli arti inferiori; in questa posizione viene misurata la distanza tra i due malleoli interni.

L'impegno delle sacro-iliache può essere valutato con manovre di sollecitazione diretta o indiretta quali il test di Patrick invertito, il test di Gaenslen e le manovre di compressione pelvica laterale e antero-posteriore. Tali manovre però sono poco specifiche e inoltre possono risultare negative sia nelle fasi iniziali di malattia sia in quelle tardive caratterizzate da fibrosi e anchilosi ossea dell'articolazione.

VALUTAZIONE DI LABORATORIO

Generalmente gli esami ematochimici sono poco utili. Non esistono, infatti, test di laboratorio "diagnostici" per la SA. Il termine "SpA sieronegative" deriva dal fatto che solitamente risultano negativi i test per il fattore reumatoide.

Una normalità degli indici di flogosi non esclude la diagnosi. L'aumento della VES è presente in circa il 75% dei pazienti, ma non risulta correlato con l'attività di malattia. Una lieve anemia normocromica può essere presente nel 15% dei pazienti e raramente si rileva un aumento delle IgA.

La tipizzazione HLA-B27 (positiva nel 70-90% dei casi) non può essere usata come test diagnostico in tutti i pazienti con lombalgia. La presenza o l'assenza

dell'HLA-B27 non è sufficiente a confermare o a escludere la diagnosi di SA poiché questo test non ha mai una sensibilità o una specificità del 100%. Può essere utile in casi selezionati, per esempio in pazienti con lombalgia infiammatoria o con artrite periferica asimmetrica sieronegativa con entesite.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Sebbene la diagnosi di SA si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di *imaging* sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico, per definire l'estensione della malattia, per seguirne l'evolutive e per valutare la risposta alla terapia.

Nell'evoluzione cronologica del danno anatomico possiamo distinguere il quadro *imaging* della malattia nelle fasi pre-radiologica, radiologica e tardiva.

Le alterazioni rilevabili con la radiologia convenzionale sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci di coinvolgimento assiale occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità, quali la risonanza magnetica (RM) [12,13] con sequenze T1 con somministrazione di gadolinio o con sequenze T2 con soppressione del grasso (per esempio STIR T2) senza mezzo di contrasto.

La TC è utile nella valutazione di un impegno delle sacro-iliache in quelle forme in cui vi sono dubbi nell'interpretazione di una radiografia standard del bacino. La TC manifesta una netta superiorità nell'evidenziare le fini erosioni e l'iniziale sclerosi.

L'ecografia combinata con il power Doppler [14] e la stessa RM risultano particolarmente utili per la diagnosi precoce di entesite o di artrite periferica. La sola RM è però in grado di evidenziare il coinvolgimento dell'osso subcondrale (edema osseo). La scintigrafia è un esame oggi poco utilizzato perché, pur altamente sensibile, risulta poco specifico (si osserva un frequente incremento dell'*uptake* delle articolazioni sacro-iliache anche nel soggetto normale).

La prima alterazione evidenziabile a livello delle articolazioni sacro-iliache con la radiologia tradizionale è rappresentata dall'osteosclerosi subcondrale, che spesso maschera le iniziali fini erosioni presenti soprattutto sul versante iliaco. Questi aspetti divengono sempre più marcati con il progredire della malattia fino a configurare lo stadio finale della sacro-ileite, che è costituito dall'anchilosi ossea con continuità strutturale della tela spongiosa tra i due versanti articolari. Secondo i criteri classificativi di New York, vengono identificati 5 stadi evolutivi della sacro-ileite che, partendo dal grado 0 (normale) e passando per l'iniziale sclerosi (grado 1-2) e le successive alterazioni erosive (grado 2-3), evolve fino alla fusione delle rime articolari (grado 4) (Figura 1).

Il coinvolgimento vertebrale di solito segue la comparsa della sacro-ileite, anche se le alterazioni possono essere contemporanee. L'alterazione vertebrale iniziale, espressione dell'osteite delle giunzioni disco-vertebrali, è rappresentata da un'erosione focale degli spigoli somatici interessati (segno di Romanus), a cui fa rapidamente seguito un alone di osteosclerosi reattiva (angoli luminescenti) che, mascherando in parte l'alterazione erosiva, determina lo "squadrimento" dei corpi vertebrali (*squaring*). Successivamente, l'osteite determina una intensa risposta osteoproliferativa che conduce alla formazione del sindesmofita. Questo corrisponde a un'ossificazione del versante periferico dell'anello fibroso che, iniziando in corrispondenza degli spigoli somatici, successiva-

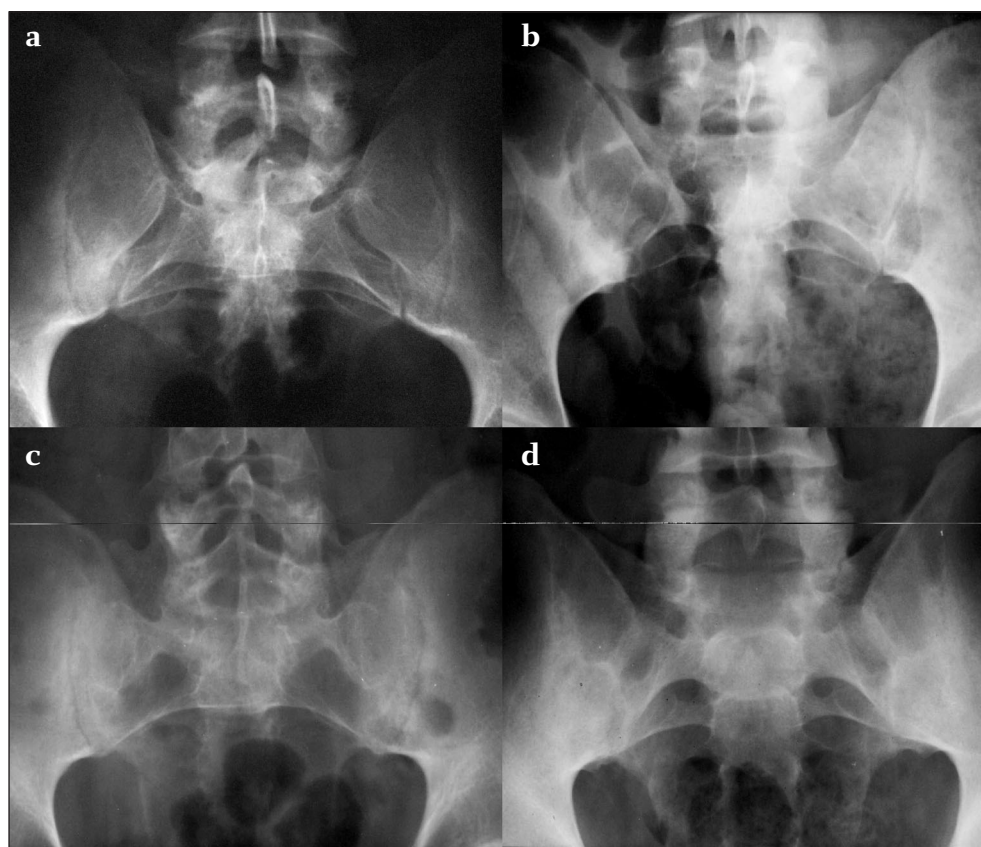


FIGURA 1.

Gradi della sacro-ileite valutabili al radiogramma standard (proiezione antero-posteriore) del bacino. **a** Grado 1=dubbio. **b** Grado 2=sclerosi, piccole erosioni, pseudo-allargamento. **c** Grado 3=sclerosi, erosioni grossolane. **d** Grado 4=anchilosi

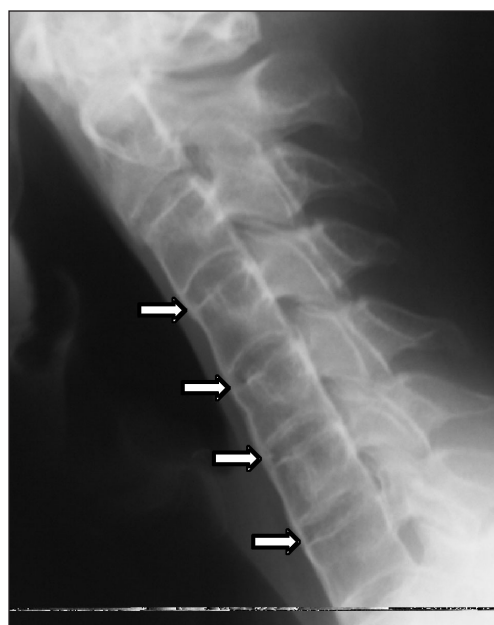


FIGURA 2.

Sindesmofiti (freccie) a livello del rachide cervicale

**FIGURA 3.**

Spondilite anchilosante conclamata. **a** Caratteristico aspetto a “canna di bambù” sul radiogramma frontale del rachide lombare. **b** Sul radiogramma laterale è evidente una sottile e regolare stria radiopaca che profila il versante vertebrale anteriore

mente si estende per tutta l'altezza del disco e congiunge a ponte le vertebre contigue coinvolte. L'aspetto radiologico è rappresentato da una sottile lamina radiopaca a decorso verticale (*Figura 2*) ben differenziabile dall'osteofita (più grossolano e a decorso orizzontale) e dal parasindesmofita (più grossolano e di tipo non marginale) [15].

I sindesmofiti inizialmente si ritrovano soprattutto al passaggio dorso-lombare del rachide. Successivamente, con il progredire della malattia, si osserverà un'estensione dei sindesmofiti a tutto il rachide che assumerà il caratteristico aspetto a “canna di bambù” (*Figura 3*).

Altra caratteristica tipica della SA è la calcificazione e successiva ossificazione dei legamenti paravertebrali (longitudinale anteriore, longitudinale posteriore, gialli, interspinosi e soprastiniosi), che evolve verso l'interessamento di più livelli vertebrali con il caratteristico aspetto “a lama di coltello” per i legamenti interspinosi e soprastiniosi e “a binario” per i legamenti gialli.

Nel tempo si rileva una progressiva osteoporosi vertebrale, dovuta all'eventuale trattamento steroideo, ma soprattutto alla notevole riduzione della mobilità articolare per l'estesa anchilosi. La minore resistenza al carico dei corpi vertebrali osteoporotici è responsabile del frequente riscontro di vertebre deformate a lente biconcava con pseudorigonfiamento dei dischi intersomatici interposti.

Nelle fasi avanzate non è raro il riscontro di focolai calcifici, centrali o periferici, di uno o più dischi intersomatici. In associazione o meno al quadro dell'osteite dello spigolo somatico, è possibile rilevare (1-28% dei casi) un coinvolgimento erosivo disco-vertebrale, definito lesione di Andersson. Questa lesione, inizialmente interpretata come segno di discite, è oggi considerata un esito di una frattura disco-somatica in un rachide irrigidito dalla malattia.

L'interessamento della colonna vertebrale può coinvolgere, oltre alle articolazioni disco-somatiche, anche quelle sinoviali quali l'atlo-odontoidea (interessata meno frequentemente rispetto a quanto si riscontra nell'artrite reumatoide),

le inter-apofisarie (il cui impegno è quello maggiormente responsabile della ridotta motilità vertebrale) e le costo-vertebrali.

Non raramente è possibile riscontrare anche un interessamento infiammatorio della sinfisi pubica con l'evidenza di erosioni articolari, successiva sclerosi subcondrale, sino alla possibile anchilosi ossea. Quest'ultima può interessare l'osso pubico a tutt'altezza, ovvero limitarsi a un ponte osseo in corrispondenza del versante superiore della sinfisi pubica.

La radiologia convenzionale presenta tuttavia grossi limiti nell'identificazione di alterazioni precoci, rendendo necessario il ricorso ad altre metodiche di *imaging*. In particolare, per quanto riguarda l'interessamento delle sacro-iliache, la TC manifesta una netta superiorità nell'evidenziare le fini erosioni non confluenti, l'iniziale sclerosi e i ponti ossei. Pertanto nelle sacro-ileiti di grado 1-2 la TC è di supporto fondamentale nella stadiazione della malattia (*Figura 4*). Nelle fasi più avanzate, invece, ha una sensibilità pari alla radiologia convenzionale.

Nel paziente con lombalgia infiammatoria di insorgenza recente (pochi mesi), la radiologia convenzionale non è diagnostica e di regola è negativa. La RM rappresenta la metodica che, attraverso l'identificazione dell'edema osseo, consente di porre una diagnosi precoce di sacro-ileite e/o di spondilite anche dopo poche settimane dall'insorgenza di una lombalgia o glutalgia infiammatoria (*Figura 5*). L'alterazione tipica è rappresentata dalla presenza di edema osseo subcondrale riscontrabile come area circoscritta di ipersegnale nelle sequenze STIR T2 pesate o nelle sequenze T1 pesate dopo assunzione di gadolinio con impregnazione iperintensa dell'osso subcondrale e dello spazio articolare.

La RM del rachide e delle sacro-iliache è sempre più frequentemente utilizzata per monitorare l'attività di malattia. Infatti i farmaci anti-TNF α sono in grado di sopprimere l'edema osseo e l'impregnazione patologica presente a livello delle articolazioni sacro-iliache e dei corpi vertebrali.

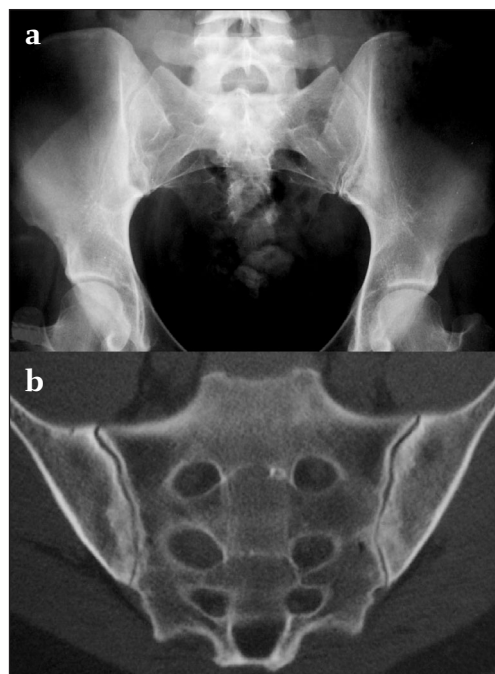


FIGURA 4.

Confronto tra TC e radiologia tradizionale. **a** Al radiogramma standard del bacino è possibile rilevare una sacro-ileite dubbia (grado 1). **b** La TC delle sacro-iliache consente di confermare il sospetto diagnostico mediante la visualizzazione di una franca sclerosi subcondrale e di fini erosioni

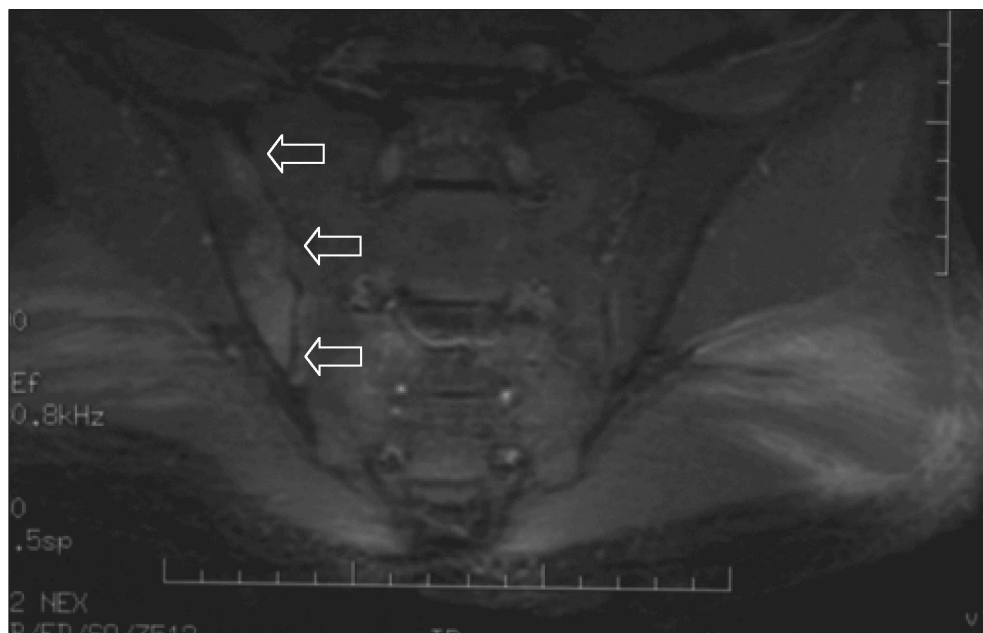


FIGURA 5.

RM delle articolazioni sacro-iliache. Fase precoce di spondilite anchilosante in paziente con glutalgia e lombalgia infiammatoria e indagine radiografica convenzionale negativa. Sezione paracoronale STIR T2 che evidenzia edema osseo subcondrale dell'articolazione sacro-iliaca destra

STADIAZIONE MEDIANTE IMAGING

È stata proposta una serie di metodi di *scoring* sia per la radiologia tradizionale sia per la RM. Tali strumenti, comunque, non si applicano solitamente nella pratica clinica quotidiana, ma sono particolarmente utili per i *trial* clinici che valutano interventi farmacologici potenzialmente modificanti l'evoluzione della malattia.

I tre principali metodi di *scoring* proposti e validati per la valutazione radiologica della SA sono il BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), il SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) e il mSASSS (SASSS modificato) [16-19].

Come per la radiologia convenzionale, anche in RM sono stati proposti diversi metodi di *scoring* per la valutazione delle lesioni acute e croniche a livello sia del rachide sia delle articolazioni sacro-iliache [20]. Quelli più utilizzati sono lo SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) MRI *score* e l'ASpiMRI (Ankylosing Spondylitis spinal MRI) *score*.

DIAGNOSI

Risulta particolarmente difficile porre una diagnosi di SA prima che siano presenti le tipiche alterazioni strutturali (sacro-ileite, sindesmofiti) evidenziabili mediante la radiologia convenzionale.

L'intervallo di tempo dall'esordio dei sintomi alla diagnosi di SA è il più lungo tra le malattie reumatologiche. In particolare, tale intervallo varia tra 3 e 11 anni a seconda di quali sintomi di esordio vengano considerati e dal *training* del medico di medicina generale che invia il paziente allo specialista reumatologo

[21]. Ciò compromette un approccio corretto alla patologia, in quanto gli interventi terapeutici possono potenzialmente incidere in maniera favorevole sulla prognosi solo se introdotti nei primi anni di malattia.

Uno dei motivi più frequenti di ritardo diagnostico è il fatto che il principale sintomo di presentazione, la lombalgia cronica (per definizione con durata superiore a 3 mesi), è un sintomo molto diffuso nella popolazione generale e attualmente non è disponibile un parametro clinico obiettivo o di laboratorio che consenta di discriminare, tra i pazienti con lombalgia cronica, quel 5% affetto da SA. Un'altra importante ragione è rappresentata dalla comparsa relativamente tardiva dei segni radiografici di sacro-ileite (circa il 40% a 5 anni dall'esordio). Normalmente la diagnosi viene posta, in maniera non corretta, utilizzando i criteri classificativi (New York modificati) che, prevedendo la presenza di una sacro-ileite bilaterale almeno di grado 2 o unilaterale almeno di grado 3, possono essere soddisfatti solo dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi.

La recente introduzione della RM consente, attraverso l'identificazione dell'edema osseo a livello delle articolazioni sacro-iliache e/o del rachide, di porre una diagnosi di SA già dopo pochi mesi dall'esordio dei sintomi, e quindi molti anni prima che le alterazioni radiografiche siano rilevabili.

ASSESSMENT

L'*assessment* (monitoraggio) del paziente con SA dovrebbe includere, in aggiunta all'anamnesi e all'esame obiettivo, una serie di strumenti di facile uso nella pratica clinica quotidiana, con lo scopo di:

- stabilire lo stato attuale della malattia
- seguire la progressione della malattia
- misurare l'effetto di un intervento terapeutico (farmacologico e/o riabilitativo) sia sullo stato attuale sia sulla progressione della malattia.

Il gruppo ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) ha definito, sulla base delle opinioni di esperti internazionali e su una revisione critica della letteratura, un numero minimo di valutazioni (*core set*) da eseguire nella pratica clinica quotidiana (Tabella 6) [22]. In particolare, sono inclusi nell'ASAS *core set*: valutazione globale di malattia da parte del paziente, dolore vertebrale, rigidità mattutina del rachide, mobilità del rachide (espansione toracica, test di Schöber modificato, distanza occipite-muro, flessione lombare laterale, rotazione cervicale, distanza intermalleolare), scale di valutazione della funzione (BASFI), numero di articolazioni tumefatte, *score* per la valutazione dell'entesite, grado di faticabilità, indici di flogosi. Ciascuno di questi strumenti andrebbe, quindi, valutato ogniqualvolta si visita un paziente con SA.

Il monitoraggio tramite radiologia tradizionale va effettuato a intervalli di circa 2 anni attraverso la ripetizione dei radiogrammi in proiezione laterale del rachide lombare e cervicale. La ripetizione nel tempo della radiografia del bacino (in proiezione antero-posteriore) per la valutazione dell'impegno delle articolazioni sacro-iliache, una volta che siano evidenti le tipiche alterazioni diagnostiche di tali articolazioni, non risulta utile. È opportuno, però, ripetere nel tempo la radiografia del bacino per valutare l'impegno delle anche.

La RM del rachide e delle articolazioni sacro-iliache è sempre più frequentemente utilizzata per monitorare l'attività di malattia. Sebbene non sia ancora in-

TABELLA 6. MISURE PROPOSTE DAL GRUPPO ASAS PER L'ASSESSMENT DEL PAZIENTE CON SA NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

Dominio	Strumenti
Valutazione globale del paziente	VAS (settimana precedente)
Dolore vertebrale	VAS dolore dovuto alla SA (settimana precedente) <i>e</i> VAS dolore notturno dovuto alla SA (settimana precedente)
Rigidità del rachide	VAS rigidità mattutina del rachide (settimana precedente)
Mobilità vertebrale	Espansione toracica, test di Schöber modificato, distanza occipite-muro e flessione laterale del rachide lombare <i>oppure</i> BASMI
Capacità funzionali	BASFI <i>oppure</i> DFI
Articolazioni periferiche	Numero di articolazioni tumefatte (44 articolazioni: sterno-claveari, acromio-claveari, spalle, gomiti, polsi, ginocchia, caviglie, metacarpo-falangee, metatarso-falangee, interfalangee prossimali delle mani)
Entesi periferiche	<i>Score</i> validati per l'entesite (MEI, MASES o BEI)
Faticabilità	Domanda riguardante la faticabilità inclusa nel BASDAI
Reattanti di fase acuta	VES
<p>VAS=scala analogica visiva BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. È un indice composito che comprende: rotazione cervicale, distanza trago-muro, test di Schöber modificato, flessione laterale del rachide lombare, distanza intermalleolare. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index DFI=Dougados Functional Index MEI=Mander Enthesitis Index (66 entesi, <i>score</i> 0-3 per ogni sede, totale 0-90) MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale (13 entesi, <i>score</i> sì/no per ogni sede, totale 0-13) BEI=Berlin Enthesitis Index (12 entesi, <i>score</i> sì/no per ogni sede, totale 0-12) BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</p>	
(Da: Zochling J, Braun J Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21:699-712)	

clusa nel *core set* proposto dall'ASAS, ne è consigliato l'uso anche nei *trial* clinici e nella pratica clinica, in quanto fornisce una valutazione obiettiva del processo infiammatorio a livello del rachide e delle articolazioni sacro-iliache.

DECORSO E PROGnosi

Il decorso della malattia è molto variabile, spesso caratterizzato da fasi di acuzie alternate a fasi di remissione. La malattia può essere persistentemente attiva con progressivo danno e conseguente deficit di funzione. In alcuni casi, soprattutto nei soggetti di sesso femminile, la SA può avere invece un decorso favorevole, relativamente mite e non progressivo.

La limitazione della funzione legata all'ossificazione progressiva della colonna e/o a un impegno articolare periferico, specie delle grosse articolazioni come le anche, aumenta con la durata di malattia e può compromettere anche severamente le capacità funzionali. Numerosi studi hanno dimostrato che l'impatto socio-economico della malattia non è inferiore a quello dell'artrite reumatoide.

TERAPIA

Gli scopi della terapia della SA sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzione, contrastare la progressione del danno radiologico e prevenire la disabilità. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità.

L'iniziale trattamento della SA consiste nel programma di riabilitazione e nella somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali o di inibitori selettivi della COX-2 (COXIB) che risultano efficaci nel ridurre la sintomatologia dolorosa e la limitazione funzionale. In caso di inefficacia di tali farmaci, non essendovi evidenze a supporto dell'uso di corticosteroidi e DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, farmaci modificanti l'evoluzione della malattia) tradizionali (metotrexate, leflunomide o ciclosporina), è giustificato un trattamento con farmaci con azione anti-TNF α .

Recentemente sono state proposte, da esperti dei gruppi internazionali ASAS/EULAR, delle raccomandazioni per la gestione del paziente con SA (Tabella 7) [23,24].

Fisiochinesiterapia

Una costante e specifica chinesiterapia, le corrette abitudini posturali e una terapia occupazionale sono parte integrante nella gestione terapeutica del dolore e della rigidità nella SA.

L'esercizio, svolto quotidianamente, sia nelle fasi iniziali sia in quelle tardive, sia nei pazienti che assumono solo FANS sia in quelli in trattamento con anti-TNF α , aiuta a mantenere una postura corretta, migliora la funzione e contribuisce a ridurre il dolore.

FANS e COXIB

Sia i FANS tradizionali (indometacina, diclofenac, naproxene, piroxicam, aceclofenac) sia i COXIB (celecoxib, etoricoxib) vengono comunemente utilizzati nel trattamento della SA e sono risultati efficaci nel controllo del dolore e della rigidità, consentendo anche di ottenere un miglioramento della funzione. Non vi sono farmaci più efficaci di altri, essendo la risposta terapeutica individuale. Spesso è necessario provare più di un farmaco a dosi piene prima di individuare il più efficace e meglio tollerato dal singolo paziente. La somministrazione intermittente, nei periodi di attività della malattia, è preferita a quella continuativa. Un recente studio ha però dimostrato che i pazienti che hanno assunto celecoxib continuativamente per due anni hanno presentato una minore evoluzione del danno radiologico rispetto a quelli che, nello stesso periodo, l'hanno assunto occasionalmente e al bisogno. Si tratta, comunque, di evidenze ancora limitate che necessitano di ulteriori conferme. Va considerata, inoltre, la possi-

TABELLA 7. RACCOMANDAZIONI ASAS/EULAR PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON SPONDILITE ANCHILOSANTE

Raccomandazione 1

Il trattamento della SA dovrebbe essere individualizzato in base a:

- manifestazioni attualmente presenti della malattia (sintomi e segni assiali, periferici, entesitici, extra-articolari)
- livello dei sintomi, delle caratteristiche cliniche e degli indicatori prognostici attualmente presenti:
 - attività della malattia/infiammazione
 - dolore
 - funzione, inabilità, handicap
 - danno strutturale, interessamento delle anche, deformità spinali
- stato clinico generale (età, sesso, co-morbilità, farmaci concomitanti)
- speranze e aspettative del paziente.

Raccomandazione 2

Il monitoraggio della malattia dei pazienti con SA dovrebbe comprendere l'anamnesi (es. questionari), i parametri clinici, gli esami di laboratorio e le metodiche di *imaging*, in accordo alla presentazione clinica e alle misure di valutazione del *core set* ASAS.

La frequenza del monitoraggio dovrebbe essere decisa su base individuale a seconda dei sintomi, della gravità e del trattamento farmacologico.

Raccomandazione 3

La gestione ottimale della SA richiede una combinazione di trattamenti non farmacologici e farmacologici.

Raccomandazione 4

Il trattamento non farmacologico della SA dovrebbe comprendere l'educazione del paziente e un regolare esercizio motorio. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia fisica individuale e di gruppo e possono risultare utili le associazioni di pazienti e i gruppi di auto-aiuto.

Raccomandazione 5

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono raccomandati come trattamento di prima linea per i pazienti con SA che presentano dolore e rigidità. In quelli con aumentato rischio gastrointestinale, potrebbero essere usati i FANS non selettivi in associazione a un agente gastroprotettivo, o si potrebbe impiegare un inibitore selettivo della COX-2.

Raccomandazione 6

Gli analgesici, come il paracetamolo e gli oppioidi, possono essere presi in considerazione per il controllo del dolore nei pazienti in cui i FANS sono insufficienti, controindicati e/o scarsamente tollerati.

Raccomandazione 7

Possono essere prese in considerazione le infiltrazioni locali di corticosteroidi direttamente nella sede della lesione infiammatoria muscolo-scheletrica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.

Raccomandazione 8

Per il trattamento della malattia assiale non esistono evidenze scientifiche sull'efficacia dei DMARD, compresi sulfasalazina e metotrexate. Sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.

Raccomandazione 9

Il trattamento con farmaci anti-TNF α dovrebbe essere somministrato ai pazienti che presentano un'attività di malattia persistentemente elevata, nonostante i trattamenti convenzionali effettuati in accordo alle raccomandazioni ASAS. Nei pazienti con malattia assiale non esistono evidenze scientifiche a supporto dell'uso obbligatorio dei DMARD prima o in concomitanza con il trattamento con farmaci anti-TNF α .

Raccomandazione 10

L'artroplastica totale dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con dolore refrattario o inabilità e con evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età. La chirurgia spinale (es. osteotomia correttiva e procedure di stabilizzazione) può risultare valida in pazienti selezionati.

bilità dell'aumentato rischio di effetti collaterali (specie gastroenterici e cardiovascolari) connesso all'uso protratto di FANS e COXIB.

Infine, va rilevato che solo una minoranza di pazienti con SA è trattata efficacemente con i FANS. La maggior parte non ha una risposta soddisfacente e necessita, quindi, di altre terapie.

Corticosteroidi e DMARD tradizionali

Le infiltrazioni locali di corticosteroidi direttamente in sede articolare e peri-articolare possono essere utili nei casi di entesite o artrite periferica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.

A differenza dell'artrite reumatoide, nella SA non sono efficaci i DMARD, cioè farmaci in grado di modificare l'evoluzione della malattia. Il farmaco più studiato è sulfasalazina, che può avere qualche effetto sulle manifestazioni periferiche della malattia ma è del tutto inefficace sull'interessamento assiale. Inoltre questi farmaci non hanno la capacità di rallentare l'evoluzione del danno strutturale a carico della colonna vertebrale.

Anti-TNF α

Gli anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) hanno modificato radicalmente lo scenario terapeutico della SA, considerata prima del loro avvento una malattia sostanzialmente "non curabile". Essi determinano spesso un rapido e sostenuto effetto sui sintomi, migliorano la qualità di vita e potrebbero essere in grado di rallentare la progressione radiologica della malattia. Inoltre un utilizzo precoce di questi farmaci può determinare una scomparsa dell'edema osseo (segno di infiammazione) rilevabile con la RM a carico delle articolazioni sacroiliache e della colonna vertebrale, a testimonianza di una regressione del danno flogistico.

La terapia con anti-TNF α costituisce una tale realtà che tutti i pazienti con SA non controllata sufficientemente dai FANS dovrebbero essere trattati con questi farmaci. Purtroppo i costi elevati della terapia inducono a somministrare gli anti-TNF α ai pazienti con il rapporto rischio/beneficio più soddisfacente.

Attualmente la terapia con i farmaci anti-TNF α , secondo le raccomandazioni dell'ASAS e della Società Italiana di Reumatologia [25,26], è riservata ai pazienti con SA che:

1. soddisfano i criteri di New York modificati per la classificazione della malattia
2. presentano una malattia attiva da almeno 4 settimane sulla base di scale di valutazione di attività specifiche (BASDAI ≥ 4) e con il parere positivo di un esperto sulla necessità di iniziare la terapia con anti-TNF α
3. non hanno risposto alla terapia convenzionale. Il fallimento della terapia convenzionale è definito dalla persistenza di malattia attiva nonostante:
 - a. un trattamento adeguato con almeno 2 FANS somministrati a dose piena per un periodo complessivo di almeno 3 mesi
 - b. nei pazienti con artrite periferica, la somministrazione di sulfasalazina a dose piena (2-3 grammi al giorno) per 4 mesi
 - c. nei pazienti con artrite ed entesite periferica, la terapia locale con steroide (almeno due infiltrazioni).
4. non hanno controindicazioni alla terapia con farmaci anti-TNF α .

Rappresentano controindicazioni al loro uso:

- la gravidanza
- l'allattamento
- un'infezione attiva
- un alto rischio di infezioni (storia di TBC, ulcere cutanee croniche, artrite settica, infezione protesica, ricorrenti infezioni polmonari, catetere vescicale ecc.)
- una storia di connettiviti (LES), di malattie neurologiche demielinizzanti (sclerosi multipla) o di neoplasie (escluso il basalioma e le neoplasie trattate con successo da più di 10 anni).

La terapia va poi monitorata regolarmente (6-12 settimane), e in particolare occorre valutare la risposta al trattamento (miglioramento di almeno il 50% del BASDAI) e la persistenza dell'efficacia.

Bisfosfonati

Vi sono numerose segnalazioni di efficacia dei bisfosfonati nei pazienti con SA [27,28]. Il razionale del loro impiego si basa sulle seguenti considerazioni:

- nella SA vi è flogosi dell'osso subcondrale, evidenziabile con la RM a livello sia delle articolazioni sacro-iliache sia delle entesi periferiche
- i bisfosfonati si concentrano selettivamente dove vi è un aumentato *turnover* osseo e sono in grado di prevenire le erosioni ossee
- i bisfosfonati, oltre a essere potenti inibitori dell'attività osteoclastica, hanno proprietà antinfiammatorie, verosimilmente attraverso l'inibizione della linea monocito-macrofagica e la conseguente riduzione di citochine proinfiammatorie.

La maggioranza degli studi (la gran parte in aperto, uno solo controllato e randomizzato) riguarda l'uso di pamidronato. Questo farmaco (solitamente somministrato per via endovenosa alla dose di 60 mg al mese per 6 mesi) è risultato in grado di ridurre il BASDAI, il BASMI e l'edema osseo (valutato in un solo studio in cui è stata monitorata l'attività di malattia anche con RM). Inoltre è stata notata una riduzione dei marcatori di *turnover* osseo, mentre in gran parte degli studi non è stato riscontrato un miglioramento degli indici di flogosi.

Dati preliminari prodotti dal gruppo di Verona sembrano suggerire un'efficacia di neridronato nella SA in fase attiva. In particolare, in uno studio randomizzato in aperto di confronto della durata di 6 mesi, sia infliximab (5 mg/kg alla settimana 0, 2, 6 e poi ogni 6 settimane) sia neridronato (100 mg per via endovenosa a cadenza mensile) hanno prodotto un significativo miglioramento del dolore (VAS), del BASDAI e del BASFI. Il trattamento con neridronato, a differenza di quello con infliximab, non ha ridotto gli indici di flogosi, ma, per contro, ha determinato un aumento significativo della BMD a livello sia vertebrale (+4,2%) sia femorale (+3,6% al *total hip*) [29].

Considerando complessivamente questi dati e il vantaggio, rispetto agli anti-TNF α , di essere più economici e di non associarsi a un aumentato rischio infettivo, attualmente i bisfosfonati potrebbero essere presi in considerazione in

quei pazienti con SA in fase attiva in cui gli anti-TNF α sono controindicati o non sono disponibili per ragioni economiche.

Bisogna comunque sottolineare che, se tuttora sussistono dubbi per quanto riguarda l'uso dei bisfosfonati come DMARD nella SA, sicuramente questi farmaci rappresentano la prima opzione terapeutica in quei pazienti in cui la malattia è complicata da osteoporosi.

Trattamento chirurgico

L'artroplastica totale d'anca è in grado di determinare una risoluzione della sintomatologia dolorosa e un miglioramento della funzione. Nei pazienti con SA non vi è un aumentato rischio di formazione ossea eterotopica e di re-anchilosi e quindi i tempi di revisione protesica non sono più brevi rispetto ai soggetti normali della stessa età.

Le più frequenti indicazioni alla chirurgia spinale sono: cifosi disabilitante, perdita della visione orizzontale, dolore conseguente a pseudoartrosi vertebrali, dolore e/o instabilità segmentale conseguenti a fratture vertebrali e, più raramente, complicanze neurologiche quali stenosi del canale vertebrale, mielopatia e sindrome della *cauda equina*.

Interventi di osteotomia vengono utilizzati per correggere deformità in cifosi, mentre interventi di fusione trovano indicazione nei casi di dolore intrattabile e/o instabilità vertebrale conseguenti a pseudoartrosi e fratture vertebrali.

Bibliografia

- Braun J, Sieper J (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet* 369:1379-1390
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218-1227
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M (1990) Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57:85-89
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27:361-368
- De Angelis R, Salaffi F, Grassi W (2007) Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 36:14-21
- D'Agostino MA, Olivieri I (2006) Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:473-486
- McGonagle D, Gibbon W, Emery P (1998) Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 352:1137-1140
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J (2005) The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008
- Olivieri I, Scarano E, Padula A et al (2006) Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol* 35:333-340
- Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I (2008) Aortic involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 (in press)
- Olivieri I, Palazzi C, Padula A et al (2003) L'interessamento polmonare nella spondilite anchilosante. *Progressi in Reumatologia* 4:389-396
- Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG et al (2005) Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 64:730-734
- Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R et al (2005) Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis* 64:1141-1144
- Balint PV, Kane D, Wilson H et al (2002) Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 61:905-910
- McEwen C, DiTata D, Lings C et al (1971) Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum* 14:291-318
- Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S et al (2004) Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 31:125-132
- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA et al (2005) Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 64:127-129
- Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S (1999) A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 26:988-992
- Dawes PT (1999) Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. *J Rheumatol* 26:993-996

20. Braun J, Baraliakos X, Golder W et al (2004) Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 63:1046-1055
21. Sieper J, Rudwaleit M (2005) Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 64:659-665
22. Zochling J, Braun J (2007) Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:699-712
23. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:442-452
24. D'Angelo S, Padula A, Nigro A et al (2008) Italian evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the 3E Initiative in Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2008 (in press)
25. Braun J, Davis J, Dougados M et al (2006) First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:316-320
26. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F et al (2003) Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti TNF- α in pazienti con spondilite anchilosante. *Reumatismo* 55:220-223
27. Toussiot E, Wendling D (2007) Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:340-345
28. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al (2002) A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 46:766-773
29. Viapiana O, Gatti D et al (2007) Efficacia dei bisfosfonati nella terapia della spondilite anchilosante: confronto con infliximab. *Reumatismo* 59:126