



**DIPARTIMENTO AREA MEDICA
S.S.D. REUMATOLOGIA**

Direttore: Dr.sa Claudia Lomater
Largo Turati, 62 Torino
Telefono: 011/5082145
Fax: 011/5082231
e-mail: clomater@mauriziano.it

Torino, 12 Febbraio 2018

Oggetto: interruzione anticipata del contratto che legava la Dott.ssa Emanuela Bellis alla Fondazione Mauriziana Onlus - relazione conclusiva sul progetto dal titolo: **“STUDIO SULLA PREVALENZA ED IL SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA TENOSINOVITE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA.”**

Premessa

A Giugno 2016 la Fondazione Scientifica Mauriziana Onlus ha approvato una borsa di studio annuale poi rinnovata a Luglio 2017 per la realizzazione di un progetto di ricerca volto ad approfondire lo studio ecografico dei tendini nei pazienti con malattie reumatiche. In particolare lo studio si poneva come obiettivo pragmatico di studiare la tenosinovite nei pazienti con artrite reumatoide (AR) in remissione clinica e si articolava in due fasi: una trasversale per la definizione della prevalenza del coinvolgimento infiammatorio dei tendini dotati di guaina sinoviale nei pazienti con AR in remissione ed una longitudinale al fine di valutare prospetticamente l'associazione della tenosinovite con il rischio di riacutizzazione di malattia (*flare*).

Risultati

L'arruolamento dei pazienti è iniziato l'11 Luglio 2016: i pazienti, valutati ecograficamente e clinicamente al tempo zero (T0), come da protocollo di studio, vengono valutati clinicamente a 6 mesi (T1) e a 12 mesi (T2.) I risultati presentati in questa relazione sono necessariamente parziali e, per scelta dell'autrice, riguardano la quota di pazienti che hanno completato le valutazioni al T0 e al T1.

Sono stati valutati nell'ambulatorio di Ecografia Reumatologica dell'UO Reumatologia del Mauriziano 542 pazienti con varie patologie reumatologiche (vedi Tabella 1), di cui 432 femmine e 110 maschi, con una età media di 57,5 anni. Dei 240 pazienti con AR, 92 erano in remissione clinica secondo il criterio più comunemente utilizzato nella pratica clinica, ovvero DAS28 < 2.6.



Patologia reumatica		N° pazienti
Artrite Reumatoide	in remissione clinica	92
	non in remissione	148
Spondiloartriti*		124
Connettiviti**		28
Artrosi		22
Altre patologie***		128

Tabella 1.

*tra le Spondiloartriti rientrano pazienti con: Artrite Psoriasica, Spondilite Anchilosante, Enteroartriti e SpA indifferenziate

**tra le Connettiviti rientrano pazienti con: Sclerodermia, Lupus Eritematoso Sistemico e Connettiviti Indifferenziate *

***tra le altre patologie rientrano pazienti con: JIA (artriti idiopatiche giovanili), UPA (artriti indifferenziate), sindromi crioglobulinemiche, artriti microcristalline, sarcoidosi, vasculite gigantocellulare (Horton), polimialgia reumatica, sindrome di Tietze, problematiche ematologiche o nefrologiche, problematiche strettamente ortopediche (fratture).

Si segnala che nel periodo di estensione dello studio molte ecografie sono state richieste in pazienti *early*, a supporto del clinico nella definizione diagnostica di malattia reumatica o al fine di escluderla qualora clinica-anamnesi-laboratorio non fossero stati dirimenti.

Nella nostra popolazione le sedi articolari valutate sono state nella maggior parte dei casi le piccole articolazioni di mani e polsi (424 su 542 pazienti); nei restanti 118 pazienti sono stati valutati ginocchia, piedi, caviglie, gomiti o spalle.

Nel nostro studio particolare attenzione è stata posta alla valutazione dell'attività di malattia mediante esame ecografico ovvero al riscontro di sinovite attiva (PD-sinovite) e di tenosinovite attiva (PD-tenosinovite). Collateralmente si segnala che nei pazienti con Spondiloartropatie sono stati valutate anche le entesi dei tendini non dotati di guaina sinoviale, sedi anatomiche di particolare importanza per la definizione diagnostica, l'impostazione della corretta terapia ed il f/u di queste patologie.

La prevalenza della PD-sinovite al To nella nostra popolazione è stata del 60% (324/542) mentre quella della PD-tenosinovite è stata del 33% (182/542); nei pazienti con AR la frequenza della PD-sinovite è stata del 74%(178/240) mentre quella della PD-tenosinovite è stata del 35% (84/240); in particolare nella sottopopolazione di AR in remissione il 56% dei pazienti (52/92) mostrava una PD-sinovite subclinica mentre il 26% (24/92) una PD-tenosinovite subclinica.

Per tutti i pazienti è stata valutata la concordanza tra valutazione clinica, autovalutazione dell'attività di malattia da parte del paziente ed attività di malattia rilevata ecograficamente: la percentuale di concordanza completa tra le tre variabili si è osservata nel 45% (244/542). Nel 56% dei casi di discordanza, l'ecografia rilevava una flogosi subclinica in assenza di sintomatologia soggettiva o segni clinici di attività di malattia. Il restante 44% dei casi, si suddivideva in maniera piuttosto equa tra pazienti con ecografia positiva+soggettivamente attivi (ma clinicamente non attivi) e pazienti con ecografia positiva+clinicamente



attivi (ma soggettivamente non attivi); una maggior percentuale di discordanza si è osservata in corso di patologia fibromialgica primitiva o secondaria e nei pazienti sottoposti ad ecografia di piedi e spalle.

Dei 92 pazienti con AR in remissione clinica arruolati al To, 58 hanno concluso il primo periodo di follow up eseguendo la visita prevista a 6 mesi (T1): 24 di questi hanno avuto un *flare* di malattia (per gli score totali di sinovite e tenosinovite rilevate ecograficamente al To vedi Figura 1 e 2).

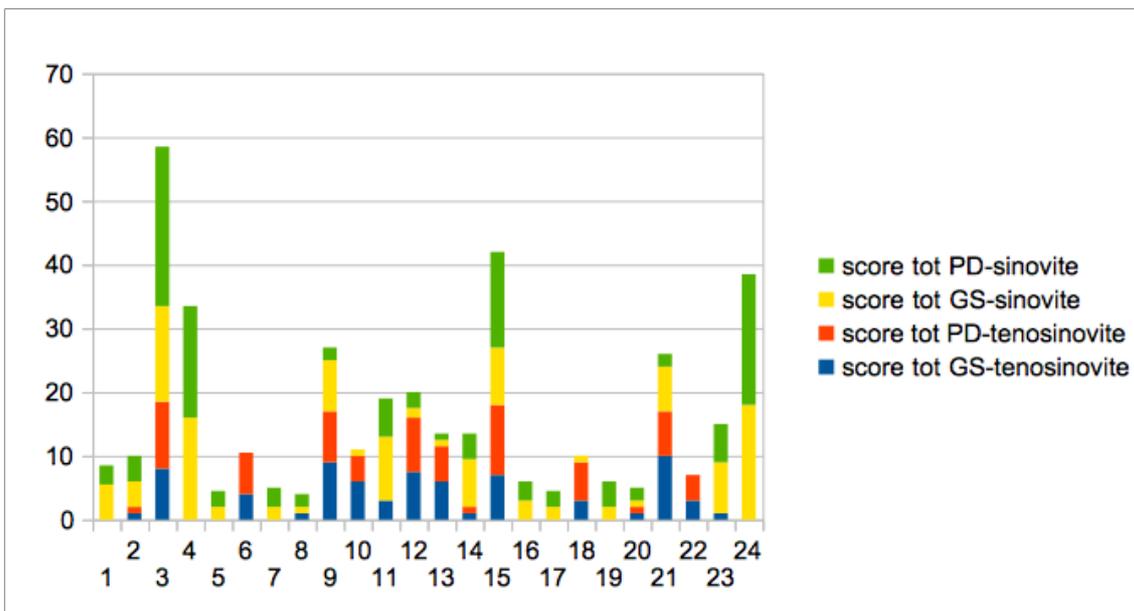


Figura 1: *findings* ecografici al To nei pazienti (24) che sono andati incontro a *flare* a 6 mesi.

PD-sinovite = sinovite con PowerDoppler positivo

GS-sinovite = presenza di sinovite in scala di grigi

PD-tenosinovite = tenosinovite con PowerDoppler positivo

GS-tenosinovite = presenza di tenosinovite in scala di grigi

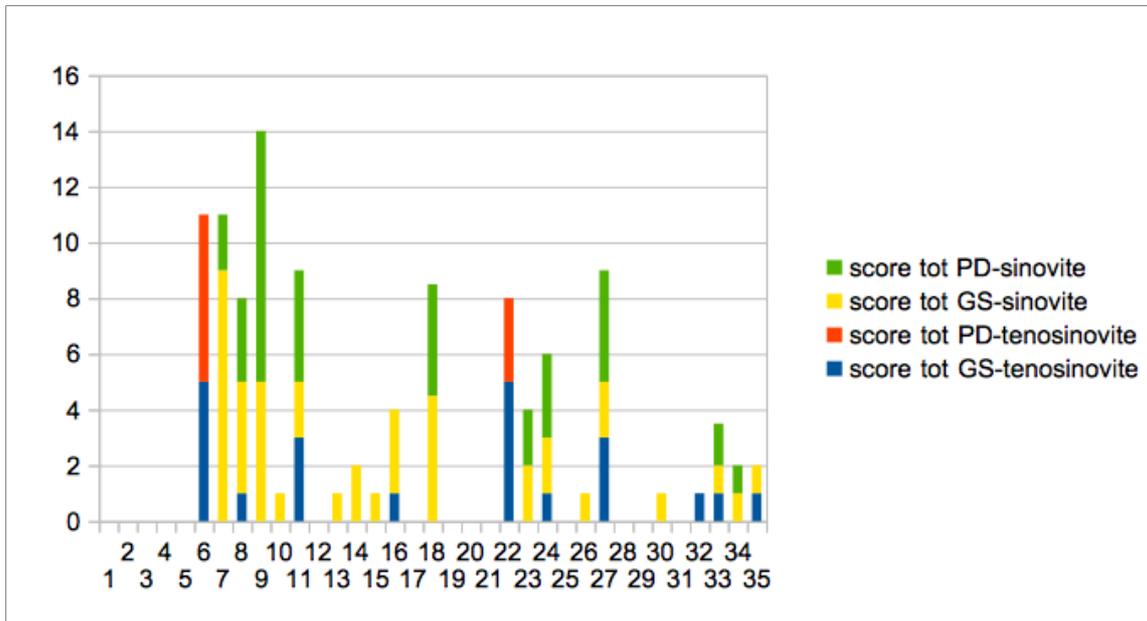


Figura 2: *findings* ecografici al To nei pazienti (35) che sono rimasti in remissione nei 6 mesi successivi alla valutazione ecografica.

Come intuibile ed evidente dai grafici, elevati score di PD-sinovite e PD-tenosinovite predicono *flae* di malattia in quanto verosimilmente suggestivi di remissione instabile ovvero di flogosi subclinica. Il punto è la definizione di un cut-off per individuare i pazienti che andranno incontro a *flare*: il risultato è molto preliminare ma dalla valutazione dei dati disponibili (sia del primo anno di studio che del parziale secondo anno di estensione) sembrerebbe che nei pazienti con AR in remissione clinica uno score totale di PD-sinovite e/o PD-tenosinovite > 4 o ≥ 2 in una singola sede articolare o tendinea è predittivo di *flare* entro i 6 mesi.

Le correlazioni dei *findings* ecografici con le variabili cliniche, demografiche, laboratoristiche e con la tipologia di terapia in corso nei pazienti con AR in remissione clinica, tra gli obiettivi del progetto, non sono tra i risultati riportati in questa relazione la numerosità campionaria ad oggi non è sufficiente a dare risultati conclusivi in merito.

Conclusioni

Lo studio ha permesso la realizzazione di un ambulatorio dedicato alla valutazione ecografica dei pazienti affetti da malattie reumatiche da parte di un operatore dedicato ad elevata specializzazione, in linea con gli standard qualitativi dell'UO di Reumatologia, impegnata nel miglioramento della gestione del paziente reumatico anche grazie all'attivo lavoro di ricerca e collaborazione scientifica in ambito nazionale ed internazionale. L'ecografia reumatologica è uno dei campi su cui l'UO di Reumatologia ha maggiormente investito negli ultimi anni, con riconoscimenti di prestigio (SIR, ACR, EULAR, pubblicazioni su riviste specialistiche).

Il progetto si è posto come obiettivo la verifica dell'ipotesi secondo cui lo studio della tenosinovite rilevata ecograficamente nei pazienti con AR in remissione clinica potesse aiutare a migliorare la definizione dello



Sede legale: Via Magellano, 1 - 10128 TORINO - Tel. +39 011.508.1111 - www.mauriziano.it - P.I./Cod. Fisc. 09059340019

stato di remissione di malattia (oltre alla sinovite già ampiamente studiata in letteratura), suggerendo al clinico se e quando impostare un *tapering* terapeutico, non solo per evitare un *over-treatment* potenzialmente dannoso per il paziente ma anche per andare incontro alle sempre più pressanti esigenze legate alla farmacoeconomia, entrambi argomenti quanto mai attuali.

A causa delle mie dimissioni dal contratto, lo studio non ha potuto essere completato: peraltro la numerosità campionaria non è stata raggiunta, nonostante l'intensa attività dell'ambulatorio di Ecografia Reumatologica (i pazienti con AR in remissione clinica valutati sono stati 92 su 542).

Come evidente dai risultati parziali sopra riportati, il progetto ha permesso l'estensione della valutazione ecografica dei tendini in tutte le patologie reumatologiche seguite negli Ambulatori dell'UO di Reumatologia con interessanti risultati che pongono le basi per progetti futuri: insostituibile inoltre il ruolo dell'ecografia nel discriminare la presenza o meno di un'attività di malattia subclinica nei pazienti con fibromialgia o dolore a livello di distretti articolari più difficili da valutare clinicamente per la possibile co-presenza di fattori meccanici confondenti (come i piedi o le spalle).

Per ciò che riguarda più specificamente i pazienti con AR in remissione clinica, i risultati fin'ora disponibili evidenziano una non trascurabile percentuale di pazienti con PD-tenosinovite subclinica, anche se prevale il riscontro di PD-sinovite subclinica. Dai dati emerge una sostanziale equivalenza prognostica dei due *findings* ecografici: uno score totale di PD-sinovite e/o PD-tenosinovite > 4 o ≥ 2 in una singola sede articolare o tendinea è predittivo di *flare* entro i 6 mesi. Questo promettente risultato, del tutto nuovo in quanto mai emerso in letteratura, andrà confermato così come andrebbe verificata se la suggestione già espressa di una maggiore specificità della PD-tenosinovite Vs PD-sinovite nel predire il *flare* abbia un fondamento scientifico.

Cordiamente,

Dott.ssa Emanuela Bellis