

Analisi del danno strutturale del piede nell'artrite reumatoide: valutazione clinica mediante misure validate e correlazioni sierologiche

Analysis of foot structural damage in rheumatoid arthritis: clinical evaluation by validated measures and serological correlations

D. Biscontini, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli

Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Perugia

SUMMARY

Objective: To examine foot involvement in rheumatoid arthritis (RA) and to characterize structural alterations in patients with anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody-positive and -negative disease.

Methods: Seventy-eight patients with RA with foot pain were consecutively enrolled. The Manchester Hallux Valgus (MHV) rating scale was used to evaluate the hallux valgus deformity degree. The Foot Posture Index (FPI6), a novel, foot-specific outcome measure, was adopted in order to quantify variation in the position of the foot. The findings were correlated with disease duration and presence or absence of anti-CCP antibodies.

Results: About 84.6% patients had different degrees of hallux valgus and 65.4% subjects had a pronated foot. These two foot alterations were prevalently found in patients with long-standing disease and circulating anti-CCP antibodies. On the contrary, RA patients without anti-CCP and early disease essentially displayed a supinated foot without relevant hallux valgus deformity.

Conclusion: Our findings allowed to identify different anatomic foot alterations in RA patients according to disease duration and negative prognostic factors such as anti-CCP antibodies. Our findings support the role of an accurate analysis of foot structural damage and may suggest the usefulness of a correct plantar orthosis prescription also in early phases of the disease.

Reumatismo, 2009; 61(1):48-53

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce elettivamente le piccole articolazioni delle mani e dei piedi. Frequente è l'interessamento podalico, riscontrabile sia in una fase precoce di malattia, con una incidenza riportata che va dal 16% al 45%, sia in una fase tardiva, in cui si vengono a realizzare deformità anatomiche clinicamente rilevanti in circa l'85% dei soggetti affetti dalla malattia (1, 2). L'en-

tità del danno a carico delle strutture podaliche ha un andamento in genere variabile, talvolta ad evoluzione progressiva, con manifestazioni dipendenti dalle sedi anatomiche interessate, dall'età del soggetto affetto, ma in particolar modo dal grado di aggressività della malattia. In questo contesto, la determinazione del fattore reumatoide (FR) e, soprattutto, degli anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) rappresentano, alla luce di numerose evidenze in letteratura, dei validi indici non solo diagnostici ma anche prognostici di malattia (3, 4).

Il distretto più frequentemente colpito è l'avampiede dove si riscontrano segni e sintomi legati al danno anatomico che si crea, quali dolore, deformità e limitazione funzionale. Le sedi articolari selettivamente colpite sono le articolazioni metatarso-falangee (MTF) dove la flogosi prolungata produce nel tempo un indebolimento delle strutture di sostegno del piede (tendini e legamenti) che, uni-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Roberto Gerli
Struttura di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Padiglione X
Via E. dal Pozzo
06122 Perugia
E-mail: gerli@unipg.it

tamente alla alterazione di fattori biomeccanici, danno origine alle tipiche deformità riscontrabili nell'avampiede reumatoide: l'avampiede triangolare (alterazione caratterizzata da deviazione in varo del I metatarso, valgismo dell'alluce, deviazione all'esterno del V metatarsale, varismo del V dito e "griffe" con deviazione laterale delle dita intermedie), l'avampiede a colpo di vento (deformità caratterizzata dalla deviazione laterale dell'alluce e di tutte le dita esterne) e l'avampiede atipico, quadro di difficile definizione dal punto di vista clinico-radiografico poiché tutte le dita possono presentare deformità differenti (5-8).

A livello del tarso-retropiede l'impegno osteo-articolare reumatoide compare in genere più tardivamente rispetto all'interessamento dell'avampiede (6). Tali articolazioni possono presentare una differente evoluzione verso una deformità detta di tipo rigido oppure di tipo lasso. Nel primo caso, le articolazioni presentano una tendenza ad una precoce e progressiva anchilosi, mentre nel secondo caso prevale una instabilità articolare con la comparsa di deformità che vengono a realizzare il piede piatto valgo doloroso. Tali modifiche strutturali si associano ad anomalie della funzionalità podalica, espresse in termini di alterazione della pressione podalica e della postura, cui consegue la comparsa di dolore e disabilità durante l'esecuzione delle quotidiane attività.

Studi che hanno valutato una possibile correlazione tra le alterazioni della struttura e della funzionalità del piede reumatoide ed alcuni parametri identificanti l'attività di malattia ed il danno funzionale da essa indotto sono piuttosto scarsi. Scopo del presente lavoro è stato pertanto quello di verificare in una coorte di pazienti affetti da AR l'esistenza di una possibile correlazione tra il tipo di danno anatomico della struttura del piede e la positività per anticorpi anti-CCP e FR, entrambi noti fattori di rischio per malattia a decorso più aggressivo (3, 4).

PAZIENTI E METODI

Sono stati consecutivamente arruolati, previo consenso informato, 78 pazienti di razza bianca, di cui 17 di sesso maschile e 61 di sesso femminile, con età di $67,0 \pm 11,9$ anni (media \pm DS), seguiti ambulatoriamente per AR classificata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology del 1987 (9). La durata di malattia era di $10,5 \pm 9,2$ anni. Tutti i soggetti venivano sottoposti ad accurata valu-

tazione clinica ed a prelievo ematico per la determinazione di FR (metodica lasernefelometrica) e degli anti-CCP con metodo immunoenzimatico di II generazione (Diastat, Axis-Shield Diagnostics, Dundee, UK).

Come criterio di inclusione, i pazienti dovevano presentare dolore e/o alterazioni anatomiche a carico dei piedi. Per l'analisi specifica dell'interessamento del piede in corso di malattia, sono stati utilizzati strumenti validati per la valutazione delle deformità e della struttura podalica. La misura dello stato di deformità a carico della prima articolazione MTF è stata valutata attraverso la "Manchester hallux valgus rating scale" (MHVrs) (10), una scala utilizzata per stimare l'entità del valgismo dell'alluce mediante il confronto con quattro fotografie standardizzate, ad ognuna delle quali è attribuito uno "score" che identifica il grado della deformità e che riconosce 4 classi: assenza di deformità (assente=0); iniziali modificazioni dell'assetto della prima articolazione MTF (lieve=1); deformità evidente con iniziali alterazioni alle dita adiacenti (moderato=2); deformità grave che interessa anche le dita adiacenti ed i rispettivi metatarsi (grave=3). La quantizzazione posturale della struttura del piede è stata valutata attraverso l'utilizzo della "Foot Posture Index 6" (FPI6) (11), uno strumento clinico-diagnostico che permette di identificare tre tipi di alterazione della postura in carico ortostatico: normale/neutra, pronazione, supinazione. La FPI6 prevede la valutazione di 6 differenti sedi anatomiche: palpazione della testa talare, valutazione della curvatura superiore ed inferiore del malleolo laterale, posizione calcaneare sul piano frontale, prominente dell'articolazione talo-navicolare, congruenza dell'arco longitudinale mediale, adduzione/abduzione dell'avampiede rispetto al retropiede. Ad ognuna delle valutazioni sopra elencate viene attribuito uno "score" specifico: 0 per una posizione neutra, da -1 a -2 per una postura in supinazione e da +1 a +2 per una postura in pronazione. Il risultato finale, somma degli "score" attribuiti ai sei parametri presi in analisi, permette di identificare 4 gradi di alterazione posturale del piede: piede normale (0 a +5); piede pronato (da +6 a +9); piede in grave pronazione (da +10 ed oltre); piede supinato (da -1 a -4); piede in grave supinazione (da -5 a -12).

L'analisi statistica è stata condotta mediante metodiche standard. La differente distribuzione dei gradi di alterazione strutturale del piede nei gruppi definiti in base alla deformità dell'alluce ed alla presenza di anticorpi anti-CCP/FR è stata ana-

lizzata tramite test chi quadrato di Pearson. Il ruolo indipendente della durata di malattia e degli anticorpi anti-CCP/FR nell'influenzare la deformità podalica è stata analizzata in un modello di regressione logistica, nel quale la presenza di pronazione o supinazione podalica costituiva la variabile dipendente. È stata assunta come significativa una $p < 0.05$. I dati sono stati analizzati tramite SPSS 10.

RISULTATI

In accordo alla MHVrs, il 15,4% dei 78 pazienti arruolati non presentava alterazioni in valgo dell'alluce, mentre nel 23,1% si evidenziava un valgismo lieve, nel 37,2% moderato e nel 24,4% grave. Tutti i pazienti presentavano alterazioni dei piedi secondo la FPI6; in accordo a tale scala di valutazione, 51 soggetti (65,4%) presentavano un piede in pronazione con "score" compreso tra +6 a +9, mentre 27 soggetti (34,6%) presentavano un piede in supinazione, con uno "score" compreso tra -1 e -4.

Dalla comparazione dei valori acquisiti alla stadiazione della deformità dell'alluce secondo la MHVrs e dall'analisi della FPI6 emergeva un'associazione tra gravità della deformità dell'alluce e

pronazione del piede (Tab. I). In particolare, un valgismo dell'alluce di grado moderato-grave era riscontrabile in circa tre quarti dei pazienti con piede pronato, ma solo nel 37% dei soggetti con piede supinato; in questi ultimi, difatti, circa un quarto non presentava significative alterazioni dell'alluce, mentre oltre il 40% mostrava solo un lieve valgismo dell'alluce.

Nella valutazione della eventuale associazione tra alterazioni podaliche e positività sierologica per anti-CCP/FR venivano considerati solo i pazienti con danno provocato dalla malattia. Si escludevano pertanto 14 pazienti che presentavano dolore e/o alterazioni anatomiche a carico dei piedi ma che erano stati sottoposti ad intervento chirurgico o che erano portatori di qualsiasi ausilio od ortesi plantare in grado di modificare la struttura podalica. L'analisi veniva quindi condotta su 64 pazienti (età: $62,1 \pm 10,5$; F/M: 50/14; durata media di malattia: $8,3 \pm 8,3$ anni). Di questi, 47 pazienti presentavano evidenza di anti-CCP circolanti e positività per il FR. Quindici dei rimanenti 17 pazienti risultavano anti-CCP/FR negativi e solo 2 erano FR positivi ed anti-CCP negativi. Sulla base del numero marginale di pazienti positivi solo per il FR, si decideva quindi di considerare per l'analisi statistica solo i gruppi dei pazienti anti-CCP positivi o negativi. I risultati hanno consentito di evidenziare una forte

Tabella I - Comparazione delle alterazioni strutturali del piede in 78 soggetti con AR in accordo alla MHVrs e alla FPI6.

Stadiazione MHVrs	N. pazienti con piede supinato (FPI6 supinato)*	N. pazienti con piede pronato (FPI6 pronato)	Totale
Assente	6	6	12
Lieve	11	7	18
Moderato	9	20	29
Grave	1	18	19
Totale	27	51	78

* $p \leq 0.003$ vs pazienti con piede pronato

Tabella II - Valutazione della deformità dell'alluce secondo la MHVrs nei gruppi di pazienti con negatività (anti-CCP-) e positività per anti-CCP (anti-CCP+).

Stadiazione MHVrs	N. pazienti anti-CCP-*	N. pazienti anti-CCP+	Totale
Assente	6	3	9
Lieve	7	7	14
Moderato	1	24	25
Grave	3	13	16
Totale	17	47	64

* $p \leq 0.0001$ vs anti-CCP+.

Tabella III - Valutazione della supinazione o pronazione del piede secondo la FPI6 nei gruppi di pazienti con negatività (anti-CCP-) e positività per anti-CCP (anti-CCP+).

Alterazione Podalica (FPI6)	N. pazienti antiCCP- *	N. pazienti anti-CCP+	Totale
Pazienti con piede supinato	10	14	24
Pazienti con piede pronato	7	33	40
Totale	17	47	64

*p≤0.04 vs anti-CCP+

associazione tra sieropositività per anti-CCP e gravità delle alterazioni anatomiche ai piedi valutate con la MHVrs. Come infatti dimostrato nella tabella II, oltre tre quarti dei pazienti sieronegativi presentavano una deformità dell'alluce in valgismo di grado 0/1, mentre la percentuale di pazienti sieropositivi con deformità di grado 3/4 sfiorava l'80%. Inoltre, quando analizzati con la valutazione del grado di pronazione/supinazione mediante la FPI6, i pazienti sieropositivi presentavano una netta prevalenza di piede pronato (70,2%), mentre il 58,8% dei soggetti sieronegativi avevano un piede supinato (Tab. III).

Infine, onde valutare se il grado di pronazione o supinazione podalica potesse essere correlato alla durata di malattia, abbiamo suddiviso i 64 pazienti in un gruppo con AR in fase iniziale (durata di malattia ≤2 anni) e in un gruppo con malattia di lunga durata (>2 anni). Dall'analisi dei dati secondo un modello di regressione logistica, sia la breve durata di malattia ($\beta=1,68$; $p=0,005$) che l'assenza di anti-CCP ($\beta=1,16$; $p=0,05$) risultavano predittori indipendenti di supinazione del piede. Nei pazienti con durata di malattia superiore ai 2 anni, un piede pronato era presente, rispettivamente, nell'82,3% e nel 50% dei pazienti con positività o negatività per anti-CCP.

DISCUSSIONE

Per quanto i risultati del nostro studio siano difficilmente confrontabili con quelli di analoghi studi effettuati in passato a causa delle diverse scale utilizzate per la valutazione del danno anatomico e funzionale del piede reumatoideo, essi hanno confermato che l'AR è in grado di condurre frequentemente a valgismo dell'alluce ed a deformità in pronazione del piede (5-7). Il fatto che lo studio ha dimostrato che presenza e gravità di queste due alterazioni sono correlate nel paziente con AR può suggerire che esse possano essere il risultato di un comune "trigger" patogenetico.

Diverse osservazioni hanno dimostrato che il grado di disabilità articolare o di alterazione dei parametri della pressione podalica sono in genere correlati sia con la durata e l'attività di malattia che con il danno erosivo articolare (12-15). Un dato rilevante emerso dal presente studio è la dimostrazione che la positività sierica per anticorpi anti-CCP si associa a maggiori alterazioni anatomiche del piede caratterizzate da marcato valgismo dell'alluce ed atteggiamento in pronazione. Dal momento gli anticorpi anti-CCP caratterizzano in genere una malattia a decorso più aggressivo (3, 4), è naturale pensare che questa associazione sia espressione della maggiore attività di malattia e della maggiore rapidità di insorgenza del danno articolare podalico cui possono andare incontro i pazienti sieropositivi.

I nostri dati hanno anche dimostrato, peraltro, che un certo numero di pazienti con AR presenta una deformità podalica in supinazione, in genere non associata a rilevanti deformità in valgo della prima articolazione MTF. È di interesse l'osservazione che tali deformità erano riscontrabili in particolare nei pazienti privi di anti-CCP circolanti e con malattia di recente insorgenza, fattori che risultavano entrambi predittivi di supinazione del piede. Le descrizioni di supinazione del piede in corso di AR risultano molto sporadiche (16, 17). Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che studi analoghi effettuati in precedenza nell'AR non hanno utilizzato la FPI6 come scala di valutazione, una delle migliori metodiche per l'analisi strutturale del piede (11). Inoltre, essi hanno incluso essenzialmente pazienti con AR di lunga durata e con prevalente positività per il fattore reumatoide (18). La supinazione del piede in genere si realizza per un aumento in altezza della volta plantare longitudinale interna con riduzione della superficie di appoggio e carico. Nei soggetti con AR, l'alterazione in supinazione si potrebbe creare per un'azione di compenso creata dai muscoli flessori plantari della caviglia in risposta ad un varismo del retro piede che interviene come meccanismo

antalgico, specialmente quando si instaura un iper-carico a livello delle articolazioni MTF mediali (16). È possibile ipotizzare che in tali soggetti un compenso della struttura podalica verso un atteggiamento in supinazione possa essere facilitato da una sintomatologia dolorosa ridotta per minore impegno flogistico delle articolazioni MTF, che teoricamente potrebbe caratterizzare una malattia sieronegativa, associata ad assenza di particolari alterazioni strutturali, che possono caratterizzare le fasi più precoci di malattia. Solo nel tempo, con il progredire dell'eventuale danno anatomico, si potrà avere un'evoluzione verso la classica alterazione podalica in pronazione che si instaurerà più facilmente nei soggetti anti-CCP+ con decorso di malattia più aggressivo. Ciò è dimostrato dalla presente osservazione che quasi tutti i pazienti sieropositivi, ma solo la metà dei sieronegativi, con durata di malattia superiore ai 2 anni presentavano un piede pronato.

I dati emersi da questo lavoro confermano l'opportunità dell'impiego, oltre ad adeguata terapia farmacologica, di una attenta valutazione clinica del piede reumatoideo anche in una fase precoce di

malattia, che possa consentire di adottare rapidamente eventuali supporti meccanici, quali ortesi plantari, come ausilio nella prevenzione delle alterazioni anatomiche che si possono instaurare (19). Nonostante l'efficacia di supporti meccanici sia stata dimostrata sia in lavori di revisione (20, 21) che in uno studio longitudinale di 6 mesi che ha evidenziato una riduzione, già entro il primo mese dall'applicazione della ortesi, del dolore e della limitazione funzionale (22), al momento non vi sono specifiche linee guida per la prescrizione della tipologia di ortesi plantare per i soggetti affetti da AR. La prescrizione spesso si basa su modelli standardizzati che non considerano il tipo specifico di alterazione strutturale presentata dal singolo soggetto e non ci si orienta sull'utilizzo di calzature idonee ed individualizzate in base alla tipologia dell'alterazione del piede (23-25). La possibilità di individuare specifiche alterazioni della struttura podalica, anche in funzione di indici prognostici negativi come gli anticorpi anti-CCP, come dimostrato in questo studio, può dunque risultare elemento importante soprattutto nelle fasi precoci di malattia.

RIASSUNTO

È descritto che l'interessamento podalico in corso di artrite reumatoide (AR) si caratterizza per un valgismo dell'alluce e per una pronazione del piede. In 78 pazienti con AR, abbiamo evidenziato che tale danno è riscontrabile soprattutto in soggetti con positività per anti-CCP e malattia *long-standing* mentre soggetti con malattia di recente insorgenza e privi di tali anticorpi sembrano sviluppare una deformità in supinazione senza rilevante valgismo dell'alluce. Tali dati suggeriscono la possibilità di individuare, mediante validate misure cliniche, alterazioni della struttura podalica già in fase precoce e, in base alla presenza o meno di fattori prognostici negativi di aggressività, di ipotizzare il tipo di alterazione strutturale che si potrebbe instaurare nel tempo.

Parole chiave - Piede, artrite reumatoide, anticorpi anti-citrullina.

Key words - *Foot, rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.*

BIBLIOGRAFIA

1. Jaakkola JI, Mann RA. A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2004; 25: 866-74.
2. Grondal L, Tengstrand B, Nordmark B, Wretenberg P, Stark A. The foot: still the most important reason for walking incapacity in rheumatoid arthritis: distribution of symptomatic joints in 1,000 RA patients. *Acta Orthop* 2008; 79: 257-61.
3. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
4. Bukhari M, Thomson W, Naseem H, Bunn D, Silman A, Symmons D, et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2929-35.
5. Cracchiolo A. Rheumatoid arthritis. *Hindfoot disease. Clin Orthop Relat Res* 1997; 340: 58-63.
6. Wiener-Ogilvie S. The foot in rheumatoid arthritis. *The Foot* 1999; 9: 169-74.
7. Bouysset M, Tebib J, Noel E, Tavernier T, Miossec P, Vianey JC, et al. Rheumatoid flat foot and deformity of the first ray. *J Rheumatol* 2002; 29: 903-5.
8. Hattori T, Hashimoto J, Tomita T, Kitamura T, Yoshikawa H, Sugamoto K. Radiological study of joint

- destruction patterns in rheumatoid flatfoot. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 733-7.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 10. Garrow AP, Papageorgiou A, Silman AJ, Thomas E, Jayson MIV, Macfarlane GJ. The Grading of Hallux Valgus: The Manchester Scale. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91: 74-8.
 11. Keenan AM, Redmond AC, Horton M, Conaghan PG, Tennant A. The Foot Posture Index: Rasch analysis of a novel, foot-specific outcome measure. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 88-93.
 12. van der Leeden M, Steultjens M, Dekker JH, Prins AP, Dekker J. The relationship of disease duration to foot function, pain and disability in rheumatoid arthritis patients with foot complaints. *Clin Exp Rheum* 2007; 25: 275-80.
 13. van der Leeden M, Steultjens M, Dekker JH, Prins AP, Dekker J. Forefoot joint damage, pain and disability in rheumatoid arthritis patients with foot complaints: the role of plantar pressure and gait characteristics. *Rheumatology* 2006; 45: 465-9.
 14. Hakan T, Birtane M, Tastekin N, Kokino S. Pedobarography and its relation to radiologic erosion scores in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 42-7.
 15. Schmiegel A, Rosenbaum D, Schorat A, Hilker A, Gaubitz M. Assessment of foot impairment in rheumatoid arthritis patients by dynamic pedobarography. *Gait & Posture* 2008; 27: 110-4.
 16. Turner D, Helliwell P, Emery P, Woodburn J. The impact of rheumatoid arthritis on foot function in the early stages of disease: a clinical case series. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006; 7: 102.
 17. Vidigal E, Jacoby R, Dixon A, Ratliff A, Kirkup J. The foot in chronic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 292-7.
 18. Keenan MA, Peabody TD, Gronley JK, Perry J. Valgus deformities of the feet and characteristics of gait in patients who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 237-47.
 19. Woodburn J, Barker S, Helliwell P. A randomized controlled trial of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1377-83.
 20. Clark H, Rome K, Plant M, O'Hare K, Gray J. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology* 2006; 45: 139-45.
 21. Farrow JS, Kingslei HG, Scott DL. Intervention for foot disease in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 593-602.
 22. Magalhaes EP, Jorge-Fjlho D, Battistella LR, Bertolo MB. The effect of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 449-53.
 23. Magalhaes EP, Jorge-Fjlho D, Battistella LR. Rheumatoid feet: evaluation with computerized dynamic pedobarography and functional restoration with foot orthoses. *Acta Fisiatr* 2003; 10: 78-82.
 24. Chalmers AC, Busby C, Goyert J, Porter B, Shulzer M. Metatarsalgia and rheumatoid arthritis – a randomised single blind, sequential trial comparing 2 type of foot orthoses and supportive shoes. *J Rheumatol* 2000; 27: 1643-47.
 25. Williams AE, Rome K, Nester JC. A clinical trial of specialist footwear for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 302-7.