

LAVORO ORIGINALE

La risonanza magnetica dinamica del polso nella valutazione delle artriti precoci*

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in early arthritis

G. Zampogna¹, M. Parodi¹, B. Bartolini², D. Schettini², G. Minetti², M. D'Auria², E. Silvestri²,
G. Garlaschi², M.A. Cimmino¹

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna;

²Sezione di Diagnostica per Immagini, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova

SUMMARY

Objectives: MRI has been proposed as the imaging method of choice to evaluate the long-term outcome in patients with early arthritis. The role of dynamic MRI, performed at presentation, in predicting the outcome of patients with early arthritis has been addressed in the present study.

Methods: 39 patients with early arthritis, involving at least one wrist, were studied with clinical visits and laboratory investigations, every 3 months. Dynamic MRI was performed with a low-field (0.2T), extremity-dedicated machine (Artoscan, Esaote, Genova, Italy) equipped with a permanent magnet and with a dedicated hand and wrist coil. During the intravenous injection of Gd-DTPA, twenty consecutive fast images of 3 slices of the wrist were acquired. The synovial contrast enhancement ratio was calculated both as rate of early enhancement (REE) per second during the first 55" and as relative enhancement (RE) at t seconds.

Results: In our cohort of patients, REE and RE were significantly lower than those observed in a historical cohort of 36 patients with active rheumatoid arthritis. In univariate analysis, low RE predicted complete remission of arthritis. In multivariate analysis, fulfillment of RA criteria during follow-up was predicted by high RE. The need for immunosuppressive treatment at the end of follow-up was predicted by both low RE and high REE.

Conclusions: Dynamic MRI may be used to predict several outcomes of early arthritis involving the wrist.

Reumatismo, 2008; 60(4):254-259

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è sempre più spesso considerata la metodica di scelta per la diagnosi per immagini delle artriti precoci. Ciò è dovuto alla sua maggiore sensibilità rispetto alla radiologia tradizionale nel valutare la sinovite e le erosioni, e nella capacità di visualizzare l'edema osseo. Rispetto alla ultrasuonografia, la

RMN può indagare qualsiasi articolazione ed ha l'impareggiabile vantaggio della visione panoramica sia dei tessuti che compongono l'articolazione, sia di quelli periarticolari. In pazienti con artrite all'esordio, che non presentano alterazioni radiologiche delle articolazioni dei piedi e delle mani, la RMN è in grado di evidenziare la presenza di sinovite o di edema dell'osso (1). Essa può assumere anche un ruolo prognostico, dal momento che la sinovite e soprattutto l'edema dell'osso possono predire lo sviluppo di erosioni, e l'assenza di erosioni al basale si associa all'assenza di erosioni radiologiche ad 1 anno (2). Inoltre, l'edema osseo e gli score della RMN correlano con gli outcomes funzionali a 6 anni (3).

Recentemente, la RMN dinamica è stata proposta come biomarker di attività di malattia nelle artriti (4). Essa si basa sulla variazione temporale dell'intensità del segnale RMN dopo l'iniezione in bolo

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Marco A Cimmino
Clinica Reumatologica, DI.M.I.
Università di Genova
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova
E-mail: cimmino@unige.it

di un mezzo di contrasto paramagnetico. La variazione del segnale nei tessuti corrisponde alla variazione della concentrazione del contrasto che a sua volta dipende dalla intensità della neoangiogenesi e vasodilatazione infiammatorie.

In questo studio è stata valutata la capacità della RMN dinamica di predire l'evoluzione in un gruppo di pazienti con artrite precoce.

PAZIENTI E METODI

Sono stati presi in considerazione 39 pazienti consecutivi ambulatoriali visitati per una artrite di durata inferiore a 9 mesi. L'artrite doveva interessare almeno un polso, in quanto la metodica da noi utilizzata è stata standardizzata per questa articolazione. Dieci pazienti erano uomini e 29 donne (74,4%). L'età media era di 51,3 anni, con un range di 25-79 anni.

Alla prima presentazione e durante il corso del follow-up sono stati valutati alcuni parametri clinici, che includevano la rigidità mattutina, il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, il giudizio del paziente sul suo stato di salute utilizzando una scala analogico-visiva di 10 cm, e l'indice di Ritchie. Ad ogni visita sono stati inoltre valutati la presenza o meno di AR secondo i criteri ACR, il punteggio HAQ (Health Assessment Questionnaire), e il DAS (Disease Activity Score) a 3 variabili.

Il fattore reumatoide IgM (FR) e gli anticorpi anti-CCP sono stati valutati all'esordio, mentre VES, PCR, e concentrazione di emoglobina (Hb) sono stati misurati ad ogni controllo clinico.

Per ogni paziente è stata riportata l'eventuale terapia iniziata prima dell'esecuzione della risonanza magnetica, nonché quella durante, ed alla fine del follow-up. La remissione clinica è stata definita come assenza di rigidità mattutina e di articolazioni dolorabili e tumefatte, con normalità degli indici di infiammazione.

Gli end-point considerati sono stati:

- la presenza o meno di remissione completa prima della fine del follow-up e prima che potesse essere formulata una diagnosi precisa;
- l'ottemperanza ai criteri ACR per la diagnosi di AR almeno in una occasione durante il follow-up;
- l'ottemperanza ai criteri ACR per la diagnosi di AR alla fine del follow-up;
- la necessità di terapia immunosoppressiva alla fine del follow-up.

La risonanza magnetica è stata eseguita con un unità Artoscan dedicata a basso campo (0,2 T), equi-

paggiata con un magnete permanente e una bobina specifica per mani e polsi, di 13 cm di diametro (5). Le mani sono state fissate in posizione neutra grazie all'uso di appositi supporti, con le dita in estensione e il pollice verso l'alto. Il "field of view" è di 120 mm, permettendo così la valutazione delle ossa carpali, della testa prossimale delle ossa metacarpali, dell'ulna e del radio distali. Lo spessore di ciascuno strato era di 5 mm e il gap tra ogni strato di 0 mm.

È stata utilizzata una sequenza spin-echo T1 (tempo di ripetizione/tempo di eco 100/16 ms, matrice 160 x 128, FOV 150 x 150). Nei pazienti con interessamento bilaterale dei polsi è stato preso in esame il polso più severamente colpito. In quelli con artrite simmetrica e uguale intensità dei sintomi, è stato considerato il polso destro. Ai pazienti è stato raccomandato di evitare ogni intensa attività fisica coinvolgente i polsi nelle 24 ore precedenti l'esame.

Dopo il posizionamento del polso, è stata acquisita la prima immagine. Successivamente è stato iniettato in una vena dell'avambraccio un bolo di 0,2 ml/kg di Gd-DTPA (Omniscan; Schering, Berlin, Germany) con un ago da 21 mm in 30 secondi. A partire dall'iniezione sono state eseguite 20 acquisizioni assiali di 3 sezioni del polso, la prima delle quali posizionata tangenzialmente al radio, un'acquisizione ogni 18 secondi (Figura 1). L'intensità di acquisizione del mezzo di contrasto è stata valutata sulla sezione che mostrava il maggior incremento del contrasto stesso.

Esso è stato misurato su una regione di interesse della membrana sinoviale di circa 25 mm² posizionata nell'area di maggior acquisizione del contrasto, la quale di solito corrispondeva alle parti dorsale e radiale del polso. L'incremento di acquisizione del contrasto è stato calcolato sia come "rate of early enhancement" (REE) al secondo durante i primi 55 secondi dall'iniezione del mezzo di contrasto, secondo la formula:

$$REE_{55} = (S_{55} - S_0) / (S_0 \times 55) \times 100$$

sia come "relative enhancement" (RE) al tempo t, secondo la formula:

$$RE_t = (S_t - S_0) / S_0 \times 100$$

dove S₀ e S_t misurano l'intensità di segnale al tempo 0 e al tempo t dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, rispettivamente calcolati come il rapporto tra il segnale misurato nella regione di interesse e la deviazione standard del rumore di fondo. Lo stu-

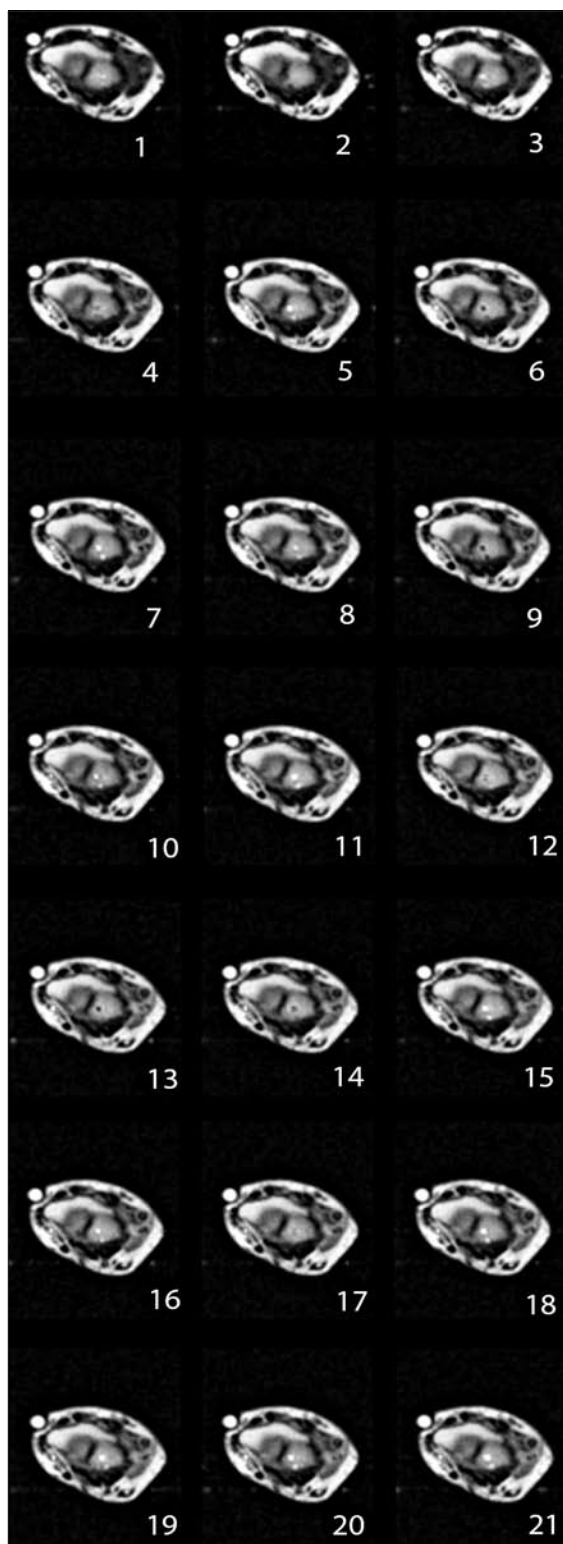


Figura 1 - Sequenza delle 21 immagini di RM del polso ottenute prima (#1) e dopo (#2-20) l'infusione endovenosa di gadolinio. Si noti il progressivo enhancement della membrana sinoviale e delle guaine tendinee.

dio dell'enhancement dopo 55 secondi (S_{55}) è stato scelto perché in un precedente studio (6) questo intervallo mostrava, a livello del ginocchio, la massima differenza di enhancement tra malattia clinicamente inattiva e malattia attiva. Il segnale è stato normalizzato all'osso oppure ad un repere stabile di riferimento esterno per ridurre il rumore. Il REE mostra l'ascesa della curva della presa di contrasto in maniera tangenziale a un angolo α ed è tanto più ripida quanto maggiore è l'infiammazione, essendo correlata alla neoangiogenesi e alla vasodilatazione.

Il RE indica il raggiungimento del plateau dell'acquisizione del contrasto da parte della sinovia. I risultati del calcolo di REE e RE sono stati correlati con i dati clinici e di laboratorio di ciascun paziente.

I risultati sono stati confrontati con il test t di Student, se la distribuzione era normale, e con il test dei segni per ranghi di Wilcoxon con la correzione di Bonferroni o l'analisi a una via della varianza di Kruskal-Wallis, se la distribuzione era non parametrica. Le frequenze sono state confrontate con il test esatto di Fisher. Le correlazioni sono state calcolate con l'indice di correlazione r per ranghi di Spearman. Sono state anche utilizzate metodiche di regressione logistica.

RISULTATI

La durata media del follow-up dei 39 pazienti è stata di 38,4 mesi, con un range di 4-84 mesi. La diagnosi finale è stata di AR per 12 pazienti, di artrite psoriasica per 3, di connettivite per 3 (2 polimiositi, 1 lupus eritematoso sistemico), e di altre patologie per 12 (6 artriti sieronegative indifferenziate, 2 artriti paraneoplastiche, 2 fibromialgie, 1 reumatismo palindromico, 1 artrite reattiva). In 9 pazienti si è verificata la remissione totale dell'artrite entro la durata del follow-up e prima che soddisfacessero i criteri per una diagnosi definitiva; essi sono stati considerati affetti da artrite indifferenziata autolimitantesi.

Esempi di tipiche curve di acquisizione del mezzo di contrasto sono riportati nella Figura 2. Nella figura 2A è riportato il tracciato di una paziente con artrite attiva, nella figura 2B quello di un soggetto normale di controllo. I valori di REE e RE dei pazienti con artrite precoce, suddivisi a seconda della diagnosi alla fine del follow-up, sono riportati nella Tabella I.

REE e RE erano, ovviamente, strettamente corre-

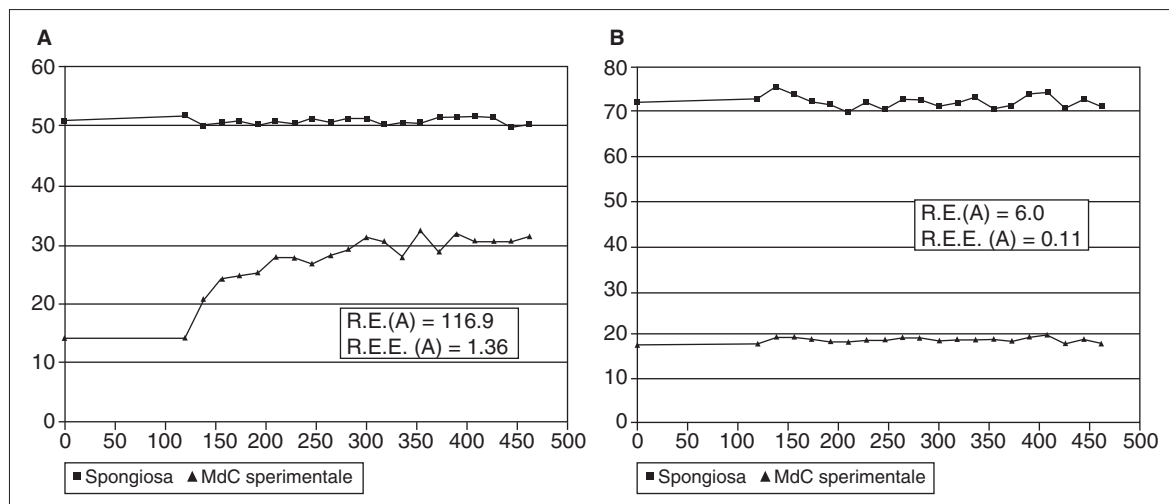


Figura 2 - (a) Esempio di curva ottenuta dopo l'infusione di gadolinio in un paziente con artrite precoce a confronto di quella di un controllo sano. (b) La curva del paziente ha un incremento rapido nella prima fase e più lento in quella successiva. Al contrario, la curva di acquisizione del contrasto nel controllo è piatta. La spongiosa ossea del radio è stata usata come riferimento.

Tabella I - Differenze tra i valori medi di REE e RE nei sottogruppi di pazienti classificati in base alla diagnosi alla fine del follow-up (ANOVA ad una via con confronto delle medie mediante il test di Bonferroni). Non esistono differenze significative fra le medie.

	Artrite psoriasica	Artrite reumatoide	Connettiviti	Altro	Artrite indifferenziata autolimitantesi
N°	3	12	3	12	9
REE	1.4±0.7	1.3±0.8	1.6±1.1	0.7±0.6	0.8±0.6
RE	126.9±52.0	112.9±54.4	65.5±47.2	69.7±45.2	52.8±36.9

lati fra di loro ($p=0.001$). Sia il REE ($p=0.026$) che il RE ($p=0.017$) erano negativamente correlati con la durata di malattia, essendo inferiori nei pazienti con malattia datante da più di 6 mesi.

Nell'analisi univariata, l'unico elemento in grado di predire la remissione completa dell'artrite è stato un basso valore di RE (52.8 ± 36.9 vs. 92.2 ± 53.1 ($p=0.02$)).

L'ottemperanza ai criteri ACR almeno una volta nel corso della malattia era invece predetta da una più alta concentrazione di FR IgM (92.2 ± 53.1 UI/L vs. 52.8 ± 36.9 UI/L; $p=0.02$).

L'ottemperanza ai criteri ACR alla fine del follow-up era predetta da una più elevata concentrazione di FR IgM (87.5 ± 97.3 UI/L vs. 26.0 ± 41.5 UI/L; $p=0.05$), da un indice di Ritchie più elevato (8.0 ± 3.3 vs. 4.7 ± 3.7 ; $p=0.04$), e da un maggiore numero di articolazioni dolorabili (12.3 ± 6.2 vs. 6.5 ± 6.3 ; $p=0.03$).

L'uso di terapia immunosoppressiva (methotrexate, leflunomide, azatioprina, ciclosporina) era predetto unicamente dalla durata del follow-up, che

era più breve nei pazienti che avevano necessitato di questo tipo di trattamento (32.2 ± 20.5 mesi vs. 50.8 ± 24.9 mesi; $p=0.03$).

Nel modello di regressione multipla risultavano invece significativi, nel predire il soddisfacimento dei criteri ACR almeno una volta nel follow-up, un più alto valore di RE ($p=0.02$) ed ovviamente, la diagnosi finale. Nel predire la diagnosi finale di AR in base ai criteri ACR, era confermato il valore predittivo del numero di articolazioni dolorabili ($p=0.015$).

Entrava nel modello anche il valore di DAS: infatti un peggioramento dello stesso tra inizio e fine del periodo di osservazione prediceva la diagnosi di AR ($p=0.014$).

Nell'analisi multivariata, oltre alla conferma del valore predittivo per la presenza di terapia immunosoppressiva alla fine del follow-up di una breve durata di malattia ($p=0.04$), compariva anche il valore predittivo di REE ($p=0.017$) e RE ($p=0.009$). Tale terapia era predetta da un elevato REE e, al contrario, da un basso RE.

DISCUSSIONE

La RMN è in grado di valutare la membrana sinoviale, l'entità della sua vascolarizzazione e la presenza di edema dell'osso, costituendo un valido ausilio diagnostico nelle fasi precoci di AR.

Diversi dati clinici dimostrano che un trattamento precoce è in grado di modificare in modo sostanziale l'evoluzione ed il decorso dell'AR (7). Si è pertanto sviluppato il concetto di "window of opportunity", vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) durante il quale sembra possibile incidere significativamente sulla progressione della malattia.

È pertanto importante avere una metodica attendibile per individuare i pazienti che necessitano di un trattamento più precoce ed intenso.

Un recente studio ha confermato l'utilità della RMN nella diagnosi di AR in pazienti con artrite, normalità radiografica e assenza di anticorpi anti CCP (8). Tuttavia non esistono studi prospettici che abbiano valutato la capacità della RMN nel predire l'evoluzione di una artrite indifferenziata. Il nostro studio ha confrontato una nuova metodica di imaging, la risonanza magnetica dinamica, con numerosi altri parametri clinici e di laboratorio utilizzati nella prognosi delle artriti precoci.

Nell'artrite indifferenziata precoce, considerata nel suo complesso, i valori di REE e RE sono significativamente inferiori rispetto a quelli di un gruppo storico di 26 pazienti con AR attiva valutati in un precedente studio (5). Il REE medio è infatti 1.1 ± 0.8 nell'artrite precoce e 1.9 ± 0.6 nell'artrite reumatoide attiva ($t=4.8$, $p<0.0001$). I rispettivi valori di RE sono 83.2 ± 52.2 e 140.5 ± 36.0 ($t=4.9$, $p<0.0001$).

Confrontando le diagnosi finali dei pazienti con artrite precoce, risulta evidente che quelli con artrite reumatoide ed artrite psoriasica avevano valori più elevati rispetto ai pazienti con connettiviti, altre artriti e ai pazienti con artrite indifferenziata autolimitantesi. I pazienti con diagnosi finale di artrite reumatoide e psoriasica avevano valori di REE e RE molto simili, confermando risultati precedenti del nostro gruppo che suggerivano come sia importante l'attività della sinovite piuttosto che il tipo di malattia (9).

Per valutare l'evoluzione dell'artrite ci siamo serviti di alcuni indicatori quali la presenza o meno di una remissione completa in assenza di terapia, l'ottemperanza ai criteri ACR (10), l'utilizzo di far-

maci immunosoppressori ed il miglioramento o peggioramento del Disease Activity Score. Tra i criteri identificati da Visser et al. come predittivi di una artrite aggressiva (11), solo la concentrazione di fattore reumatoide IgM ed il numero di articolazioni dolorabili sono risultati predire la diagnosi di artrite reumatoide secondo i criteri ACR alla fine del follow-up.

Questo risultato non è certo sorprendente in quanto la positività del FR IgM è uno dei criteri ACR. Il dato può essere comunque di utilità clinica in quanto solo 5 erano i pazienti che ottemperavano ai criteri ACR sia all'inizio che alla fine del follow-up, mentre il numero totale di pazienti che ottemperavano ai criteri ACR era di 11 all'inizio e di 7 alla fine del follow-up.

I valori di REE e RE sono stati utili nel predire l'evoluzione cronica della malattia. Infatti, un basso valore di RE, indicativo di una minore flogosi sinoviale, prediceva la remissione completa dell'artrite mentre un suo alto valore prediceva la comparsa dei criteri ACR.

Un basso valore di RE ed un alto valore di REE predicevano l'utilizzo di terapia immunosoppressiva. È sorprendente che i 2 parametri della risonanza magnetica dinamica si comportino in maniera discordante nella previsione dell'utilizzo di terapia immunosoppressiva.

Questo fatto suggerisce che REE e RE misurino aspetti diversi dell'infiammazione. REE è associato all'acquisizione del mezzo di contrasto nel primo minuto e mezzo dopo l'inizio dell'infusione e riflette la distribuzione iniziale del gadolinio. RE invece si basa su immagini tardive quando la curva ha ormai raggiunto il suo plateau. Ciò suggerisce che il numero dei vasi neoformati e la vasodilatazione non solo siano importanti per l'arrivo del mezzo di contrasto nella membrana sinoviale ma anche per la sua uscita ed il successivo passaggio al liquido sinoviale.

I due parametri riflettono probabilmente questi 2 diversi aspetti. In uno studio precedente, REE era più strettamente associato di RE ai parametri clinici e di laboratorio, ad eccezione della concentrazione di PCR e di alfa2-globuline (5). Questi dati, di potenziale utilità, dovranno essere confermati da altri studi prima di essere trasferiti nella pratica clinica.

Nel complesso quindi, la risonanza magnetica dinamica, attraverso la misura della neoangiogenesi e quindi della flogosi della membrana sinoviale potrebbe essere più utile dei criteri clinici per valutare la prognosi dell'artrite precoce.

RIASSUNTO

È stato valutato se la risonanza magnetica dinamica eseguita all'esordio di una artrite, può predirne la successiva evoluzione. 39 pazienti con artrite precoce coinvolgente almeno un polso sono stati studiati con un apparecchio dedicato per le estremità. L'assunzione di contrasto da parte della membrana sinoviale è stata calcolata in 20 acquisizioni di tre sezioni del polso sia come "rate of early enhancement" (REE) sia come "relative enhancement" (RE). Nell'analisi univariata, un basso valore di RE prediceva la remissione completa dell'artrite. Nell'analisi multivariata, il soddisfacimento dei criteri per l'AR durante il follow-up era predetto da un alto RE. La necessità di un trattamento immunosoppressivo al termine del follow-up era predetto da un elevato REE e da un basso RE.

Parole chiave - Risonanza magnetica, risonanza magnetica dinamica, artrite precoce, polso.

Key words - *Magnetic resonance imaging, dynamic MRI, early arthritis, wrist.*

BIBLIOGRAFIA

1. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 134-5.
2. Hetland ML, Ejbjerg BJ, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2008 Apr 3 [Epub ahead of print].
3. Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S and McQueen F M. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 555-61.
4. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 699-714.
5. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1207-13.
6. Østergaard M, Lorenzen I, Henriksen O. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging in active and inactive immunoinflammatory gonarthrosis. *Acta Radiol* 1994; 35: 275-81.
7. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 123-51.
8. Solau Gervais E, Legrand JL, Cortet B, Duquesnoy B, Flipo RM. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1760-5.
9. Cimmino MA, Parodi M, Innocenti S, Succio G, Banderali S, Silvestri E, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R725-31.
10. 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.
11. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.