



### **Comparazione tra esame clinico ed esame ecografico nell'artrite idiopatica giovanile (AIG)**

Magni-Manzoni S., Ravelli A., Klersy C., Visconti C., Lanni S.,  
Muratore V., Mina T., Montecucco C., Epis O.

*Clinica Pediatrica e Clinica Reumatologica, Università degli Studi di  
Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

#### **INTRODUZIONE**

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una patologia infiammatoria; la flogosi articolare è caratterizzata da iperplasia sinoviale e dalla presenza di versamento articolare. Nonostante vengano applicate numerose misure per descrivere l'attività della malattia [1] la decisione di iniziare una terapia di secondo livello o di eseguire infiltrazioni intrarticolari è in gran parte influenzata dalla presenza di sinovite attiva all'esame articolare. Tuttavia alcuni studi condotti sull'artrite reumatoide hanno mostrato come l'esame obiettivo articolare possa sottostimare segni di flogosi articolare [2, 3] determinando un ritardo nella diagnosi e nel trattamento. Inoltre, reperti istologici di flogosi sinoviale sono stati riscontrati anche in articolazioni asintomatiche e clinicamente considerate negative [4]. La presenza di sinovite subclinica (evidenziabile unicamente all'esame ecografico) è

particolarmente rilevante nell'AIG in quanto la corrente classificazione ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) definisce i pazienti affetti da oligoartrite o poliartrite a seconda del numero di articolazioni attive (4 o meno/5 o più) [5]. Inoltre la presenza di almeno 5 articolazioni interessate è un prerequisito fondamentale per intraprendere una terapia di secondo livello [6, 7]. La presenza di sinovite subclinica potrebbe quindi permettere di riclassificare i pazienti e intraprendere decisioni terapeutiche più aggressive, come già dimostrato da alcuni studi condotti sull'adulto, che hanno inoltre evidenziato la superiorità dell'ecografia nel rilevare i segni di flogosi articolare rispetto all'esame clinico [3, 8, 9].

L'uso dell'ecografia in bambini con AIG è attualmente di grande interesse proprio per i vantaggi che questo tipo di valutazione possiede rispetto ad altre tecniche di immagine quali, la non invasività, la rapidità di esecuzione, il basso costo, la ripetibilità, la possibilità di valutare molte articolazioni in unica valutazione, la sicurezza (non espone a radiazioni ionizzanti) [10].

Esistono tuttavia ancora poche informazioni e pochi studi sulla relativa sensibilità della valutazione ecografica articolare rispetto all'esame clinico nell'artrite idiopatica giovanile.

### **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del presente studio è stato quello di comparare la relativa sensibilità dell'esame ecografico articolare rispetto all'esame clinico in pazienti con AIG.

## **PAZIENTI E METODI**

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di artrite idiopatica giovanile secondo la definizione ILAR [5], osservati consecutivamente presso la clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia da settembre 2007 ad aprile 2008.

I pazienti sono stati sottoposti nella stessa giornata ed in modo indipendente ad esame clinico ed valutazione ecografica, previo consenso informato da parte dei genitori/tutori.

Per ciascun paziente entrambe le valutazioni hanno esaminato 52 articolazioni: gomiti, polsi, articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee prossimali della mano, ginocchia, tibio-tarsiche, sub-talari, intertarsali, metatarso-falangee, interfalangee del piede.

Nell'analisi statistica sono stati inclusi solo i pazienti che presentavano sinovite attiva in una o più articolazioni in almeno una delle due valutazioni (clinica e/o ecografica).

La valutazione clinica e laboratoristica ha incluso:

- esame articolare completo delle 52 articolazioni;
- calcolo del numero di articolazioni attive, numero di articolazioni con tumefazione, con dolore, limitazione funzionale;
- calcolo degli score per tumefazione (severità crescente tra 0-3), dolore (severità crescente tra 0-3) e limitazione funzionale (severità crescente tra 0-4);
- calcolo del coefficiente di severità articolare, ottenuto dalla somma degli score precedentemente descritti;
- giudizio globale del medico sull'attività di malattia su scala analogico-visiva (0-10);

- giudizio globale del genitore sull'attività di malattia su scala analogico-visiva (0-10);
- valutazione funzionale secondo il Juvenile Arthritis Functionality Scale JAFS (strumento che valuta la difficoltà nell'esecuzione di 15 attività quotidiane, con uno score da 0-30, dove 0 indica la miglior funzionalità mentre 30 identifica il massimo deficit funzionale);
- parametri di flogosi (VES, PCR) eseguiti il giorno dell'osservazione;
- inoltre è stato calcolato il punteggio globale di attività di malattia tramite il Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS); questo indice integrato è costituito dalla somma degli score delle seguenti misure cliniche: 1) giudizio globale del medico sull'attività di malattia (score range 0-10); 2) giudizio globale del genitore sull'attività di malattia (score range 0-10); 3) numero di articolazioni attive su 52 articolazioni esaminate (range 0-52); 4) VES (normalizzata ad un range 0-10). Lo score JADAS risulta quindi compreso tra 0-82, dove 0 rappresenta la remissione clinica e 82 il Massimo grado di attività della malattia).

Riguardo alla valutazione ecografica:

- è stata eseguita secondo le linee guida EULAR, con scansioni sia trasversali che longitudinali;
- per ciascuna articolazione sono state descritte la presenza e la severità dell'iperplasia sinoviale, del versamento articolare e del segnale di Power Doppler (score per ciascun parametro da 0 a 3);
- per ciascuna articolazione è stata definita sinovite attiva la presenza di almeno uno dei parametri ecografici sopra elencati;

- è stato inoltre calcolato un coefficiente di severità ecografica, come somma dei punteggi dei tre parametri ecografici per ciascuna articolazione.

### **ANALISI STATISTICA**

L'analisi dei dati è stata eseguita calcolando il coefficiente di correlazione di Spearman e la concordanza, secondo il kappa di Cohen, definendo come moderata concordanza o correlazione valori maggiori o uguali a 0,4.

### **RISULTATI**

Sono stati inclusi nello studio 32 pazienti soddisfacenti i criteri di inclusione e sono state esaminate complessivamente 1664 articolazioni.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono le seguenti:

- 27 femmine e 5 maschi;
- età media all'esordio  $\pm$  DS:  $5.5 \pm 4,2$  anni;
- durata di malattia  $\pm$  DS:  $4.9 \pm 3,7$  anni.

Di seguito è elencata la distribuzione dei pazienti secondo le categorie ILAR per l'artrite idiopatica giovanile:

- |                            |          |
|----------------------------|----------|
| - Oligoartrite persistente | 8 (25%)  |
| - Oligoartrite estesa      | 12 (37%) |
| - Poliartrite              | 7 (22%)  |
| - Psoriasica               | 1 (3%)   |
| - ERA                      | 4 (13%)  |
| - Sistemica                | 0 (0%)   |

Nella tabella 1 sono riassunte le caratteristiche cliniche dei pazienti.

Dalla tabella 1 si può notare come numero di articolazioni attive è risultato in media di circa 4 articolazioni, con un coefficiente di severità articolare pari a circa 7; i valori medi dei giudizi sull'attività globale di malattia (medico e genitori) e di JADAS52 indicano come i nostri pazienti abbiano raggiunto complessivamente un buon controllo della malattia.

Le caratteristiche ecografiche sono invece riassunte nella tabella 2.

Dalla tabella 2 si può notare che il numero medio di articolazioni con iperplasia sinoviale è risultato essere pari a 6, con versamento articolare pari a 7, con segnale di Power-Doppler pari a 3.

Una prima importante considerazione che emerge da nostri dati è come in base all'esame ecografico (rappresentato dalle colonne in grigio chiaro del grafico 1) sia stato possibile riclassificare come poliartriti un maggior numero di pazienti altrimenti classificati come oligoartriti unicamente in base all'esame articolare (raffigurato nelle colonne in nero del grafico 1).

Nel grafico 2 è possibile osservare la frequenza dell'interessamento delle singole articolazioni confrontando esame clinico ed esame ecografico. Come si può osservare, la maggiore concordanza nel riscontro di sinovite attiva è stata raggiunta per l'articolazione del ginocchio, che è inoltre risultata l'articolazione più frequentemente interessata nella popolazione del nostro studio; si può inoltre notare come l'ecografia si sia dimostrata più sensibile dell'esame clinico nell'evidenziare la presenza di sinovite attiva nelle articolazioni del piede, nei polsi e nelle interfalangee prossimali delle mani.

La tabella 3 indica come l'esame ecografico, in particolare la presenza di iperplasia sinoviale e/o di versamento articolare, abbia mostrato una moderata concordanza (definite dal kappa di Cohen  $>0,4$ ) con l'esame clinico, in particolare unicamente per la tumefazione articolare.

Nella tabella 4 è possibile osservare le correlazioni tra i parametri clinici e quelli ecografici:

Tutti i parametri ecografici hanno mostrato una moderata correlazione ( $R$  0,4-0,7) con il numero di articolazioni con tumefazione, con lo score di tumefazione, il numero di articolazioni attive ed il coefficiente di severità articolare (quest'ultimo dipendente ed influenzato dai precedenti parametri clinici). In particolare è stata osservata una elevata correlazione ( $R > 0,7$ ) tra il numero di articolazioni con versamento articolare all'esame ecografico ed il numero di articolazioni attive all'esame clinico; questo dato suggerisce come la presenza di versamento articolare possa rappresentare il parametro più specifico nel definire l'attività della malattia a livello articolare.

## **CONCLUSIONI**

I dati preliminari del presente studio hanno permesso di concludere che:

- rispetto all'esame clinico, l'ecografia ha portato a classificare un maggior numero di pazienti con poliartrite rispetto all'esame clinico;
- tra le valutazioni cliniche ed ecografiche, è stata osservata una maggiore discordanza per le caviglie, le articolazioni del piede, i polsi, le interfalangee prossimali delle mani, nelle quali l'ecografia si è mostrata più sensibile nell'identificare segni di flogosi attiva articolare;
- la concordanza tra parametri clinici ed ecografici è risultata moderata, in particolare per la tumefazione articolare;

- è stata evidenziata una buona correlazione tra i parametri clinici ed ecografici per quel che riguarda il numero di articolazioni tumefatte e lo score di tumefazione, il numero di articolazioni attive ed il coefficiente di severità articolare clinico. In particolare è stata osservata elevata correlazione tra il numero di articolazioni con versamento articolare all'esame ecografico ed il numero di articolazioni attive all'esame clinico.

Sebbene la popolazione arruolata per il nostro studio abbia una numerosità limitata, questi risultati suggeriscono importanti implicazioni per l'impiego dell'ecografia articolare nella pratica clinica, nei trial clinici e negli studi di out come dei bambini con artrite idiopatica giovanile (AIG).

Intervallo		Media (DS)	Mediana (IQR)
<i>Giudizio medico su attività di malattia (VAS)</i>	0-10	4,0 (4,0)	1,8 (0,5-8,5)
<i>Giudizio genitore su attività di malattia (VAS)</i>	0-10	2,3 (2,9)	1,0 (0-3,0)
<i>Nr articolazioni tumefatte</i>	0-52	3,3 (4,5)	2 (1-3,5)
<i>Nr articolazioni dolente</i>	0-52	1,8 (3,0)	1 (0-2)
<i>Nr articolazioni con limitazione funzionale</i>	0-52	1,3 (2,1)	1 (0-1,5)
<i>Nr articolazioni attive</i>	0-52	3,5 (4,6)	2 (1-4)
<i>Score tumafazione</i>	0-156	3,8 (5,1)	2 (1-4)
<i>Score dolore</i>	0-156	2,2 (3,6)	1 (0-2)
<i>Score limitazione funzionale</i>	0-156	1,4 (2,1)	1 (0-2)
<i>Coefficiente severità articolare</i>	0-468	7,3 (9,9)	4 (2-7)
<i>VES, mm/h</i>	0-140	18 (10)	17 (12-21)
<i>JAFS (genitore)</i>	0-30	1,2 (2)	0 (0-2)
<i>JADAS52</i>	0-82	8,2 (9,6)	4,8 (2-10,8)

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei 32 pazienti inclusi nello studio.



Intervallo		Media (DS)	Mediana (IQR)
<i>Nr articolazioni con iperplasia sinoviale</i>	0-52	3,8 (4,4)	2 (1-4)
<i>Nr articolazioni con versamento</i>	0-52	4,7 (5,0)	3,5 (1-6)
<i>Nr di articolazioni con Power doppler</i>	0-52	1,7 (3,1)	1 (0-2)
<i>Score ipertrofia sinoviale</i>	0-156	5,3 (7,0)	2 (0-7,5)
<i>Score versamento articolare</i>	0-156	5,4 (5,8)	4 (1,5-7)
<i>Score segnale Power Doppler</i>	0-156	2,6 (4,9)	2 (0-3)
<i>Coeff. ecografico di severità articolare</i>	0-468	13,3 (16,4)	8,5 (4-17,5)

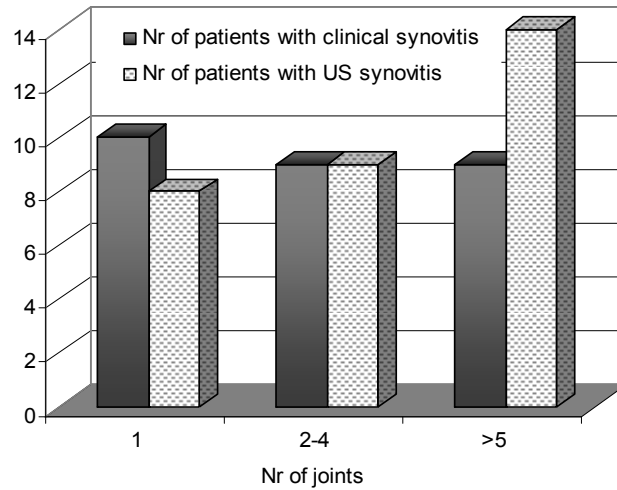
**Tabella 2.** Caratteristiche ecografiche dei 32 pazienti inclusi nello studio

	IS	VA	PD
<i>Tumefazione</i>	0.46	0.48	0.30
<i>Dolore</i>	0.32	0.30	0.27
<i>Limitazione funzionale</i>	0.28	0.22	0.23

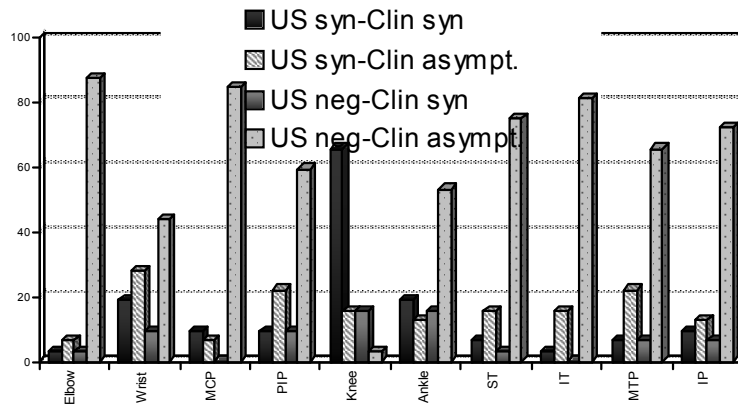
**Tabella 3.** Concordanza tra esame clinico ed ecografico (kappa di Cohen).

Clinical parameters	Ultrasonographic parameters						Overall US severity score
	Count of joints with SH	Count of joints with SF	Count of joints with PDS	SH score	SF score	PDS score	
<i>Swollen joint count</i>	0.63	0.69	0.41	0.63	0.68	0.42	0.66
<i>Tender joint count</i>	0.19	0.26	0.20	0.24	0.24	0.29	0.30
<i>Restricted joint count</i>	0.30	0.28	0.01	0.36	0.27	0.14	0.31
<i>Active joint count</i>	0.60	0.70	0.42	0.60	0.68	0.43	0.66
<i>Swelling score</i>	0.60	0.64	0.46	0.63	0.66	0.50	0.67
<i>Tenderness score</i>	0.15	0.20	0.17	0.19	0.19	0.24	0.25
<i>Restricted motion score</i>	0.21	0.19	-0.06	0.26	0.17	0.06	0.21
<i>Overall severity score</i>	0.41	0.44	0.30	0.45	0.45	0.37	0.48
<i>JADAS52</i>	0.25	0.21	0.18	0.31	0.20	0.24	0.18

**Tabella 4.** Correlazione tra parametri clinici ed ecografici (coeff. Spearman).



**Grafico 1.** Frequenza di monoartriti, oligoartriti e poliartriti all'esame clinico e all'esame ecografico nei 32 pazienti dello studio.



**Grafico 2.** Percentuale dei pazienti con sinovite subclinica in articolazioni clinicamente sintomatiche e non; pazienti con articolazioni sintomatiche senza evidenza ecografica; pazienti senza artrite all'ecografia e all'esame clinico.

## RIASSUNTO

Lo scopo del presente studio è stato quello di comparare la relativa sensibilità dell'esame ecografico articolare rispetto all'esame clinico in pazienti con AIG, poiché a tutt'oggi esistono poche informazioni a riguardo. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di artrite idiopatica giovanile secondo la definizione ILAR, osservati consecutivamente presso la clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia da settembre 2007 ad aprile 2008. I pazienti sono stati sottoposti nella stessa giornata ed in modo indipendente ad esame clinico ed valutazione ecografia di 52 articolazioni. Nell'analisi sono stati inclusi solo i pazienti che presentavano sinovite attiva in almeno una articolazione in almeno una delle due valutazioni (clinica e/o ecografica).

La valutazione clinica ha incluso: numero di articolazioni tumefatte, con dolore e limitazione funzionale, score della tumefazione, dolore, limitazione funzionale, coefficiente di severità articolare, giudizio globale del medico e del genitore sull'attività di malattia (VAS, 0-10), *Juvenile Arthritis Functionality Scale* (JAFS), VES, PCR, JADAS52. La valutazione ecografica ha incluso il numero di articolazioni con iperplasia sinoviale, versamento articolare, power-doppler, lo score dei precedenti parametri ed il coefficiente di severità articolare ecografico. L'analisi statistica è stata condotta valutando la concordanza con il kappa di Coehn e la correlazione con il coefficiente di Spearman tra i parametri clinici ed ecografici.

32 pazienti sono stati inclusi nello studio con un totale di 1664 articolazioni esaminate. Un primo risultato ottenuto è che rispetto all'esame clinico, l'ecografia ha classificato un maggior numero di pazienti con poliartrite rispetto all'esame clinico. Tra le valutazioni cliniche ed ecografiche, è stata osservata

una maggiore discordanza per le articolazioni del piede, i polsi, le interfalangee prossimali delle mani, nelle quali l'ecografia si è mostrata più sensibile.

La concordanza tra parametri clinici ed ecografici è risultata moderata, in particolare per la tumefazione articolare. È stata evidenziata una buona correlazione tra i parametri clinici ed ecografici per quel che riguarda il numero di articolazioni tumefatte e lo score di tumefazione, il numero di articolazioni attive ed il coefficiente di severità articolare clinico. Inoltre esiste elevata correlazione tra il numero di articolazioni con versamento articolare all'esame ecografico ed il numero di articolazioni attive all'esame clinico.

#### **SUMMARY**

The aim of our study is to compare relative sensitivity of ultrasound examination vs clinical examination in children with JIA.

We enrolled all patients with JIA according to ILAR criteria, observed consecutively at the study centre (Department of Pediatrics of the University of Pavia, Italy) between September, 2007 and April, 2008. Patients underwent at once and separately clinical and ultrasound assessment of 52 joints. Only patients with clinical and/or subclinical synovitis in at least one joint were included in our statistic analysis.

Clinical assessment was comprehensive of the following: count of swollen joints, tender joints, limited on motion joints, swelling, tenderness and restricted motion scores. We also computed the overall severity score, the medical global activity rate (VAS 0-10) and parent's global rate of child's overall well-being (VAS 0-10), *Juvenile Arthritis Functionality Scale* (JAFS), ESR, RCP, JADAS52. Ultrasound evaluation also included the count of joints with synovial hypertrophy, synovial fluid and power Doppler

(PD) signal, grading of synovial hypertrophy, synovial fluid and power Doppler and the overall severity score. Statistic analysis was to work out the agreement (Cohen's kappa) and correlation (Spearman's coefficient) between clinical and ultrasound parametres.

32 patient were enroled, with 1664 assessed joints. The first finding is that ultrasound examination, compared to clinical evaluation, allowed to re-classify as poliarticular many patients classified as oligoarticular by clinical assessment. Subclinical disease was found most commonly in foot joints and in little joints of the hands than in the remaining joints. According to Cohen's kappa, agreement was fair for swelling versus synovial hypertrophy and synovial fluid. The Spearman's correlations between clinical and US parameters was fair for the count of swelling joints, the swelling score and the overall severity score; high correlation was found between count of joints with synovial fluid and the number of active clinical joints.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ravelli A, Viola S, Ruperto N et al. Correlation between conventional disease activity measures in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:197-200
2. Cellerini M, Salti S, Trapani S et al. Correlation between clinical and ultrasound assessment of the knee in children with mono-articular or pauci-articular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol* 1999;29:117-123
3. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2008;63:382-385
4. Kraan MC, Patel DD, Haringman JJ et al. The development of clinical signs of rheumatoid synovial inflammation is associated with increased synthesis of the chemokine CXCL8 (interleukin-8). *Arthritis Res* 2001;3:65-71

5. International League of Association for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology* 2004;31:2
6. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049
7. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-820
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-1994
9. Naredo E, Rodriguez M, Campos C et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2008;59:515-522
10. Naredo E, Collado P, Cruz A et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis and Rheum* 2007;57:116-124
11. Spannow AH, Stenboeg E, Pfeiffer-Jensen M et al. Ultrasound measurement of joint cartilage thickness in large and small joints in healthy children: a clinical pilot study assessing observer variability. *Pediatric Rheumatology* 2007;3:5