

Valutazione dell'attività di malattia nelle vasculiti dei grandi vasi*

Disease activity assessment in large vessel vasculitis

L. Magnani¹, A. Versari², D. Salvo², M. Casali², G. Germanò¹, R. Meliconi³, L. Pulsatelli⁴, D. Formisano⁵, G. Bajocchi¹, N. Pipitone¹, L. Boiardi¹, C. Salvarani¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;

²Medicina Nucleare, ASMN, Reggio Emilia; ³Modulo di Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) e Università di Bologna, Bologna; ⁴Laboratorio di Immunoreumatologia e genetica, IOR, Bologna;

⁵Epidemiologia e statistica, ASMN, Reggio Emilia

SUMMARY

Disease activity assessment in large vessel vasculitis (LVV) is often challenging for physicians. In this study, we compared the assessment of disease activity based on inflammatory markers, clinical indices (Indian Takayasu Activity Score [ITAS] and the Kerr/National Institute of Health indices [Kerr/NIH]), and 18F-Fluorodesossiglucose (FDG) vascular uptake at positron emission tomography (Pet).

We found that Pet results did not statistically correlate with the clinical indices ITAS and Kerr/NIH, because FDG uptake was increased (grade >2 on a 0-3 scale in at least one evaluated vascular segment) in many patients with inactive disease according to clinical and laboratory parameters (i.e., negative ITAS and Kerr/NIH indices as well as normal erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (PCR)). Similarly, interleukin-6 and its soluble receptor did not statistically correlate with disease activity. In contrast, clinical indices showed a significant correlation between each other and with inflammatory markers (VES and PCR). These data suggest that while clinical indices and inflammatory markers may be useful to assess disease activity, Pet may be more sensitive.

*Lavoro premiato al XLVII Congresso SIR, Rimini 2010.

Reumatismo, 2011; 63 (2): 86-90

■ INTRODUZIONE

L'arterite a cellule giganti (ACG) e l'arterite di Takayasu (AT) sono le due principali vasculiti che interessano prevalentemente i grandi vasi (GVV) (1).

Sono vasculiti granulomatose che interessano prevalentemente l'aorta e i suoi rami, ivi compresa l'arteria temporale nel caso della GCA. Secondo i criteri classificativi dell'America College of Rheumatology (ACR) del 1990 (2), la presenza di ACG prevede una età di almeno 50 anni, la comparsa di cefalea di nuova insorgenza, la presenza di anomalie dell'arteria temporale all'ispezione (dolore e/o deficit di pulsatilità), una biopsia positiva per arterite e/o velocità di eritrosedimentazione (VES) di almeno 50 mm/h.

L'arterite di Takayasu, sempre secondo i criteri ACR del 1990 (3), prevede una

età alla diagnosi ≤40 anni, la presenza di claudicatio delle estremità, la riduzione/assenza del polso radiale, la presenza di soffi vascolari delle arterie succlavie e l'aorta addominale, e segni arteriografici di stenosi od occlusione del lume vasale arterioso.

La diagnosi di queste malattie è spesso una sfida difficile per i Reumatologi poiché a tutt'oggi non esistono criteri diagnostici convalidati, in quanto i criteri ACR sono stati definiti per distinguere i pazienti con ACG e AT da pazienti con altre vasculiti, ma non da pazienti con altre patologie che possano mimare la ACG e la AT. Il riscontro dei criteri sopra riportati assieme ad una elevazione degli indici di flogosi (VES e proteina C-reattiva [PCR]) sono gli elementi guida per la diagnosi a cui si affiancano varie metodiche di diagnostica per immagini: tomografia ad emissione

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Carlo Salvarani
Struttura Complessa di Reumatologia
Arcispedale S. Maria Nuova,
V.le Risorgimento 80
42100 Reggio Emilia
E-mail: Salvarani.carlo@asmn.re.it

di positroni con 18 Fluorodesossiglucosio (FDG-PET) (4), angiorisonanza magnetica, angioTAC o ultrasonografia con doppler (5). Ancor più complesso può risultare il follow-up dei pazienti dato che è spesso molto difficile poter valutare lo stato di attività di malattia.

La terapia delle GVV si basa sull'utilizzo di steroidi ad alte dosi associati o meno ad una terapia di fondo con altri immunomodulatori che agiscono come risparmiatori di steroide. Il farmaco più frequentemente associato allo steroide è il metotressato (MTX) (6), risultati promettenti sono stati riportati anche sull'efficacia dei moderni inibitori del TNF- α (7). I dati patofisiologici mostrano come i livelli di Interleuchina 6 (IL-6) siano elevati in questa vasculite e correlino con l'attività di malattia (8). Quindi una nuova promettente strategia terapeutica potrebbe essere basata sul blocco di questa citochina (9).

■ SCOPO

Lo scopo di questo studio è stato quello di testare l'utilità della Pet e delle misurazioni sieriche della IL-6 nel valutare l'attività di malattia nei pazienti con LVV. Per fare ciò abbiamo comparato i criteri del National Institute of Health (NIH) e l'Indian Takayasu Activity Score (ITAS) con i risultati della FDG-PET, così come con i valori della VES, della PCR dell'IL-6 e del suo recettore solubile specifico (IL-6sr).

■ PAZIENTI E METODI

Abbiamo raccolto 58 pazienti con diagnosi di arterite dei grandi vasi secondo i criteri ACR del 1990 (24 con AT, 31 con ACG) e 3 pazienti con vasculite associata a periartrite cronica sottoponendoli a un totale di 99 FDG-PET.

I risultati dell'imaging sono stati valutati da un medico di medicina nucleare il quale ha elaborato, sulla base della captazione dello 18 FDG, uno score Pet totale (SCP) risultante dalla somma dei valori dei singoli score nei 14 segmenti vascolari indagati

Tabella I - Analisi descrittiva dei pazienti.

Pazienti	Sesso	Diagnosi	Età
58	14 M (24%) 44 F (76%)	24 TA 3 FR 31 GCA	Media: 54 aa

(aorta ascendente, arco aorta, aorta discendente, arterie succlavie dx e sx, arterie carotidi dx e sx, arterie ascellari dx e sx, aorta addominale, arterie iliache dx e sx e arterie femorali dx e sx), ottenuti secondo la scala definita da Walter et al. (10) in un range da 0 a 3, in cui 0 è equivalente ad assenza di captazione e 3 a captazione superiore a quella del fegato, che ha per definizione un grado 2.

Con uno SCP ≥ 2 (captazione significativa per un quadro infiammatorio) in almeno un distretto la malattia veniva considerata in fase attiva. In caso di segmenti vascolari doppi (es. arterie carotidi dx e sx) veniva considerato quello con score con valore assoluto maggiore. Per l'analisi statistica è stata utilizzata anche la variabile dicotomica Pet positività (PP) indicante malattia attiva o inattiva sulla base o meno della captazione del radionuclide.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un prelievo di sangue periferico per valutare gli indici flogosi (VES e PCR) e le concentrazioni sieriche dell'IL-6 e del suo recettore specifico.

Tutti i dati di laboratorio sono stati ottenuti entro 14 giorni dall'indagine FDG-PET (Tab. II).

La valutazione clinica dei pazienti è stata eseguita al momento dell'effettuazione della FDG-PET. La attività di malattia è stata definita mediante l'indice composito ITAS (11) e mediante i criteri Kerr/NIH (12). L'ITAS consiste di tre domini, uno che comprende le manifestazioni di attività di malattia in diversi organi, uno comprendente gli indici di flogosi (VES e PCR) e

Tabella II - Cut-off.

	Cut-Off
VES	<40 mm/h
PCR	<0,5 mg/dl
IL-6	<4,544 pg/dl
IL-6R	<80,13 ng/dl

uno comprendente la valutazione globale del medico. Ogni organo interessato nonché la positività degli indici di flogosi e la valutazione globale del medico danno rispettivamente un punteggio pari a 1. Si è considerato positivo l'ITAS in presenza di un punteggio ≥ 1 e in presenza di almeno un organo interessato.

L'indice di Kerr/NIH comprende 4 voci: manifestazioni sistemiche, VES elevata, manifestazioni di ischemia vascolare e alterazioni angiografiche compatibili con vasculite. L'indice di Kerr/NIH è stato considerato indicativo di malattia attiva in presenza di almeno 2 voci positive.

L'indice di Kerr/NIH originario è stato modificato utilizzando come criterio di imaging la positività della Pet invece della comparsa di nuove alterazioni, o peggioramento di alterazioni vascolari preesistenti all'angiografia.

■ ANALISI STATISTICA

Le variabili numeriche sono state comparate utilizzando il t test per dati non appaiati a due code o il Wilcoxon rank-sum test. Le variabili categoriche sono state comparate utilizzando il test chi-quadro o il test esatto di Fisher quando i numeri entro le celle erano inferiori a 5.

Si è scelto, inoltre, di utilizzare tabelle di contingenza per correlare l'attività di malattia espressa secondo gli indici clinici compositi (ITAS e KERR) con i dati di laboratorio (VES, PCR, IL-6, IL-6sr) e con lo score ottenuto dall'FDG-PET.

■ RISULTATI

Le indagini FDG-PET hanno dimostrato ipercaptazione (≥ 2 in una scala compresa tra 0 e 3) in almeno uno dei segmenti vascolari studiati nel 57,6% casi. Secondo i criteri dell'NIH 27 pazienti avevano malattia attiva e 72 malattia inattiva; 33 pazienti avevano un ITAS ≥ 1 , mentre negli altri 66 l'ITAS era uguale a 0. Il 12,5% dei pazienti (9/72) con malattia inattiva secondo i criteri di Kerr/NIH avevano anche un ITAS

Tabella III - Analisi descrittiva dati di laboratorio.

	Media	Mediana	Valore max
Ves (mm/h)	38	27	120
PCR (mg/dl)	2	0,73	10,8
IL-6 (pg/dl)	26	5,88	47,6
IL6-R (ng/dl)	47	44,57	91,42

≥ 1 , mentre l'11,1% dei pazienti (3/27) con malattia attiva secondo i criteri Kerr/NIH avevano un ITAS =0. La corrispondenza tra l'ITAS e i criteri NIH era dell'87,9% (87/99) (kappa: 0,71).

Una ipercaptazione significativa era presente nel 52,8% dei pazienti (38/72) con malattia inattiva secondo i criteri Kerr/NIH, mentre il 30,8% (8/26) dei pazienti con malattia attiva secondo i criteri Kerr/NIH avevano una normale captazione di ^{18}F FDG. La corrispondenza totale tra la captazione FDG-PET e i criteri NIH era del 53,1%. Parimenti, una ipercaptazione significativa era presente nel 53% dei casi (35/66) con un ITAS =0, mentre il 33,3% dei pazienti (11/33) con ITAS ≥ 1 avevano una captazione normale del ^{18}F FDG. La corrispondenza tra l'ITAS e captazione era del 53,5%.

VES e PCR correlevano significativamente con l'attività di malattia secondo i criteri Kerr/NIH e l'ITAS ($p=0.0001$). Il 75% (25/33) dei pazienti con VES elevata e il 70% (20/29) di quelli con PCR elevata avevano malattia attiva secondo l'ITAS. L'86% (19/23) dei pazienti con PCR elevata e il 61% (16/26) dei pazienti con VES elevata avevano malattia attiva secondo i criteri Kerr/NIH (Tab. III).

Inoltre è stata trovata una correlazione con SCP. Quando $\text{SCP} \geq 13$ (almeno un segmento ≥ 2), il 68% dei pazienti (15/22) aveva VES elevata ($p=0.0003$) e il 77% (17/22) aveva una PCR elevata ($p=0.025$) (Tab. IV).

Tabella IV - Correlazione della VES e PCR con SCP.

	VES	PCR
SCP <13 (malattia inattiva)	54/61 pz 88% $p=0,003$	33/38 87%
SCP >13 (malattia attiva)	15/22 40%	17/22 77% $p=0,025$

■ CONCLUSIONI

Dal nostro studio sono emersi alcuni dati interessanti.

In primo luogo è emerso che i test clinici (ITAS e Kerr/NIH) sono utili strumenti per valutare l'attività di malattia. Infatti, tali indici correlano in modo statisticamente significativo con gli indici di flogosi e c'è un'ottima concordanza tra loro. Questo ci permette di affermare che possono essere validi strumenti per valutare lo stato di malattia nei pazienti.

Essi, però, sono insufficienti. La FDG-PET, infatti, non correla con l'attività di malattia valutata secondo l'ITAS e il Kerr/NIH in quanto in molti casi mostra ipercaptazione compatibile con vasculite attiva (SCP ≥ 2 in almeno un segmento vascolare) laddove la valutazione effettuata utilizzando l'ITAS e l'indice di Kerr/NIH indirizzerebbe per una malattia inattiva.

L'utilità della FDG-PET nella valutazione dell'attività di malattia non è completamente conosciuta e, nei nostri dati, si traduce in una elevata percentuale di pazienti (53%, almeno) con infiammazione significativa e assenza di sintomi clinici. D'altra parte la FDG-PET è una metodica poco in-

vasiva ma comunque non scevra da rischi, sia pur comportando una dose limitata di radiazioni; l'utilizzo di tale metodica deve essere quindi limitata durante il follow-up (all'incirca non più di una volta ogni sei mesi).

VES e PCR correlano con l'attività di malattia espressa secondo gli indici ITAS e Kerr/NIH e secondo la FDG-PET. Questo fa degli indici di flogosi degli utili strumenti per valutare la attività di malattia durante il follow-up.

A tale scopo era candidata anche l'IL-6 (e il suo recettore solubile) (13), ma, pur essendoci dati che confermano alti livelli di questa citochina nel siero in fasi di malattia attiva (14), nel nostro studio, l'IL-6 non correlava statisticamente con gli indici compositi ITAS e KERR, né con la FDG-PET.

In conclusione, gli indici compositi di valutazione di malattia ITAS e Kerr/NIH, così come VES e PCR sembrano validi nel valutare l'attività di malattia. A questi è ragionevole affiancare uno studio FDG-PET che potrebbe essere più sensibile (5) rispetto alla valutazione di attività di malattia basata sugli indici di flogosi e quindi di ausilio nell'orientare le scelte terapeutiche.

RIASSUNTO

La valutazione dell'attività di malattia nelle vasculiti dei grandi vasi è spesso una sfida difficile. La tomografia ad emissione di positroni al 18 fluorodesossiglucosio (18 FDG-Pet) non correla statisticamente con l'attività di malattia espressa secondo gli indici clinici compositi (Indian Takayasu activity Score (ITAS) e KERR) poiché dimostra ipercaptazione significativa (grado > 2 in almeno un distretto vascolare) in un discreto numero di pazienti con malattia inattiva (ITAS e KERR negativi, velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (PCR) nei limiti di norma). VES e PCR, tuttavia, correlano statisticamente con l'attività di malattia espressa con gli indici clinici (ITAS/KERR) dimostrandosi strumenti ancora utili, a tal fine, nelle mani del clinico. Non è stato possibile, invece, dimostrare una correlazione statisticamente positiva tra dosaggio di Interleuchina-6 e attività di malattia

Parole chiave: Vasculiti, arterite Takayasu, arterite di Horton, Pet, interleuchina 6, attività di malattia.

Key words: Takayasu arteritis, large vessel vasculitis, GCA, Pet, interleukine 6, disease assessment.

■ BIBLIOGRAFIA

- Gonzales-Gay MA, Garcia-Porruea C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 729-49.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-8.
- Arend WP, Michael BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-34.
- Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud

- F, et al. Is ^{18}F FDG Pet scanning reliable Way to Assess Disease Activity in Takayasu Arteritis? *Arthritis and Rheumatism* 2009; 60: 1193-1200.
5. Pipitone N., Versari A., Salvarani C. Role of Imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology* 2008; 47: 403-8.
 6. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106-14.
 7. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1567-9.
 8. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100: 55-60.
 9. Nishimoto N, Nakara H, Yoshio-hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with takayasu arteritis using a humanized Anti-Interleukin-6 antibody *Arthritis Rheum* 2008; 4: 1197-200.
 10. Walter MA, Melzer RA, Christian S. The value of [^{18}F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 674-81.
 11. Misra R, Danda D, Jayaseelan L. ITAS and DELTAK - Scores for clinical disease activity and damage extent in Takayasu aortoarteritis (TA). *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: ii101.
 12. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
 13. Salvarani C, Casali B, Farnetti E, Pipitone N, Nicoli D, Macchioni P, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism at position -174 in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2173-7.
 14. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6 Suppl 32): S23.