

Livello sierico della COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein): uso potenziale come marker di progressione del danno articolare nei pazienti con “Early Rheumatoid Arthritis”

I. Fineschi, G. Morozzi, R. De Stefano, F. Nargi, M. Fabbroni, E. Frati, G. Pucci, M. Galeazzi

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Riassunto

Premesse. Recenti studi suggeriscono che la concentrazione sierica della proteina oligomerica della matrice cartilaginea (COMP) nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) sia indice di inaggravamento della distruzione cartilaginea. Nonostante tali evidenze, è tuttavia ancora limitato l'uso pratico di questo “marcatore biochimico” per predire la distruzione tissutale.

Lo scopo del lavoro è stato quello di studiare il possibile contributo della COMP nella valutazione dell'entità della progressione del danno strutturale, quantificato con la RMN con mezzo di contrasto, nei pazienti affetti da AR durante il 1° anno di malattia.

Metodi. Sono stati presi in esame 16 pazienti affetti da AR, in accordo con i criteri ACR del 1988, insorta da non più di 6 mesi. Di ciascun paziente, in condizioni basali e dopo 6 mesi, veniva stabilita l'età, il sesso ed il tempo trascorso dall'esordio della sintomatologia articolare, oltre ad essere effettuata e registrata una valutazione clinico-biumorale e strumentale. Venivano prelevati i campioni di sangue nei due tempi per effettuare la routine ematologia e sierologia, oltre al dosaggio della COMP con un kit commerciale “COMP ELISA” (AnaMar Medical, Lund, Svezia).

Risultati. I pazienti esaminati sono stati suddivisi

in due gruppi in base alla presenza/assenza della precoce erosività. Il 75% dei pazienti mostrava già in condizioni basali lesioni erosive alla RMN. Il livello sierico basale della COMP risultava più elevato nel gruppo dei pazienti con precoce erosività. È emersa una correlazione statisticamente significativa tra il livello sierico basale della COMP e lo score RMN per le erosioni ossee al basale e a sei mesi. È emersa una correlazione significativa tra le variazioni dei livelli sierici della COMP (Δ COMP 6 mesi vs basale) e le variazioni degli score erosivi alla RMN (Δ RMN erosioni 6 mesi vs basale) ($r = 0,63$; $p = 0,0079$). Non sono invece emerse correlazioni tra le variazioni dello score RMN per le erosioni e le variazioni dei parametri clinico-biumorali di flogosi.

Conclusioni. Dal nostro studio sembrerebbe che l'assenza di un incremento dei livelli sierici della COMP nei pazienti con early rheumatoid arthritis, indipendentemente dal comportamento degli indici di flogosi, biumorali e clinici, garantisca dalla progressione del danno strutturale articolare. Si può pertanto ipotizzare l'utilizzo futuro di questo marcatore per valutare una risposta individuale al trattamento farmacologico, inducendo lo specialista a scegliere schemi terapeutici per così dire “aggressivi” in quei pazienti ad elevato rischio di degradazione cartilaginea.

Summary

Serum COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) levels: possibility of usage as marker of progressive articular damage in "Early Rheumatoid Arthritis" patients

Background. Recent studies advice that the serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) is a marker of progression of cartilage destruction. Nevertheless, even though these evidences, the practical use of this biochemical marker to predict tissue destruction is still limited.

The aim of the work was to study the possible contribution of COMP in the valuation of the level of the progression of structural damage, estimated by contrast RMN, in patients with RA in the first year of disease.

Methods. 16 patients with RA were studied, according with ACR criteria of the 1988; the onset of the disease was less than 6 months ago. Out of each patient, the age, the sex, and the disease duration from the start of the articular symptoms were established at the beginning and after 6 months. A clinic-biohumoral and instrumental evaluation was also effected and registered. Serum samples were collected twice to perform the hematologic and serum routine, and to measure COMP levels with commercial kit "COMP ELISA" (AnaMar Medical, Lund, Sweden).

Results. The patients studied were divided in two groups according to the presence/absence of early erosion. The 75% of the patients showed already erosive lesions at the RMN at the beginning of the disease. The basal serum level of COMP was higher in the group with early erosion. The correlation between the basal serum level of COMP and the RMN score about the bone erosions was significant statistically at the beginning and after 6 months. The correlation between the variations of serum levels of COMP was also significant statistically (Δ RMN erosions 6 months vs basal) ($r = 0,63$; $p = 0,0079$). There were not correlations between the variations of RMN erosive score and the variations of clinical-biohumoral parameters of inflammation.

Conclusions. From our study seems that the absence of an increase of serum level of COMP in patients with early rheumatoid arthritis, independent of variation of inflammatory, clinical, and biohumoral markers, guarantees from the progression of the structural articular damage. Therefore we could suppose the future use of this marker to evaluate an individual answer at the pharmacological treatment, inducing to choose "aggressive" therapeutic plans in the patients with high risk of cartilage destruction.

Key-words: early rheumatoid arthritis, COMP, articular erosions.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni diartroidali dotate di membrana sinoviale, anche se potenzialmente può coinvolgere ogni distretto dell'organismo. La sua prevalenza nella popolazione italiana è dello 0,4%, predilige il sesso femminile con un rapporto di 4:1 e presenta un picco di insorgenza nella 5ª decade di vita. L'impatto economico della malattia è amplificato dall'elevato grado di impotenza funzionale che essa può causare¹⁻⁴. Infatti, in assenza di trattamento, circa il 30% dei pazienti con AR può raggiungere un certo grado di disabilità permanente entro i primi 3 anni dalla diagnosi. La malattia si caratterizza per un'infiammazione della sinovia, delle guaine tendinee, delle borse e dei recessi articolari dove si realizza un quadro di sinovite persistente, con distruzione della cartilagine, erosioni ossee, danneggiamento della capsula articolare e delle strutture tendineo-legamentose con deformazione e anchilosi delle articolazioni interessate⁵. Il processo sinovite reumatoide, attraverso una cascata di eventi cellulari ed umorali che vede coinvolti soprattutto cellule di derivazione macrofagica e fibroblastica, citochine e metalloproteinasi, induce, con una precocità ed un'aggressività variabile da caso a caso, dapprima una degradazione della cartilagine ialina di

rivestimento e successivamente una distruzione dell'osso subcondrale. Quest'ultima è rappresentata dalla cosiddetta erosione articolare evidenziabile con le varie tecniche di imaging, quali, tradizionalmente, la radiografia convenzionale, ed ora con maggiore precocità e sensibilità, l'ecografia con il power doppler e la risonanza magnetica nucleare (RMN) con mezzo di contrasto. Uno degli obiettivi della terapia farmacologica dell'AR è quello di sopprimere le manifestazioni infiammatorie articolari in modo sufficiente, non solo da indurre un significativo miglioramento clinico, ma anche da prevenire, rallentare o arrestare il danno strutturale. E' dunque necessario che la terapia farmacologica ottenga entro un tempo breve (3 mesi) o la remissione della malattia o almeno il raggiungimento di bassi livelli di attività. Tali obiettivi, se raggiunti, devono essere confermati mediante un costante e ravvicinato monitoraggio clinico-bioumorale almeno ogni 3 mesi nel primo anno di malattia. Grazie a dei criteri di risposta validati, possiamo definire, quantificandola, la cosiddetta attività di malattia: Disease Activity Score (DAS). Pertanto l'efficacia della terapia deve essere poi confermata dal riscontro dell'assenza della progressione del danno strutturale, consapevolezza che richiede appunto un monitoraggio strumentale con radiografie standard, abitualmente effettuate ogni 6 mesi, almeno

nel primo anno di malattia, oppure con l'ecografia o con la RMN. Tali indagini strumentali tuttavia visualizzano alterazioni strutturali che sono il risultato cumulativo di una precedente attività di malattia, mentre un adeguato strumento di monitoraggio richiederebbe la disponibilità di marcatori capaci di esprimere la contingente attività "erosiva" della malattia, talora "indipendente" dalla attività "flogistica" quantificata dal DAS. Da ciò nasce l'esigenza di identificare specifici indicatori sierologici o sinoviali capaci di quantificare l'entità del processo in atto di degradazione cartilaginea e/o ossea e di identificare precocemente i pazienti con malattia progressiva e distruttiva.

Recenti studi suggeriscono che la concentrazione sierica della proteina oligomerica della matrice cartilaginea (COMP) nei pazienti affetti da AR sia indice di ingravescenza della distruzione cartilaginea così da identificare precocemente i pazienti con malattia progressiva e distruttiva⁶, analogamente a quanto è stato riportato nei pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio⁷⁻⁹. Tuttavia, nonostante tali evidenze e i vantaggi teorici, è ancora limitato l'uso pratico di questo "marcatore biochimico" per predire la distruzione tessutale.

Lo scopo del lavoro è stato quello di studiare il possibile contributo della COMP nella valutazione dell'entità della progressione del danno strutturale, quantificato con la RMN con mezzo di contrasto, nei pazienti con AR durante il 1° anno di malattia. In particolare, lo scopo era quello di verificare se le variazioni dei livelli sierici della COMP potevano essere di aiuto nel differenziare, nell'ambito dei pazienti con early rheumatoid arthritis, quelli che nonostante una corretta terapia farmacologica con farmaci di fondo (DMARDs), avrebbero mostrato comunque una progressione del danno strutturale osteocartilagineo.

Materiali e metodi

Sono stati presi in esame 16 pazienti affetti da AR, in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology del 1988¹⁰, insorta da non più di 6 mesi, giunti tra il maggio ed il novembre 2007 all'osservazione della "Early Arthritis Clinic" dell'UOC di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Nessuno dei pazienti esaminati era in terapia di fondo né assumeva cortisonici da almeno una settimana. Ciascun paziente, di cui veniva stabilita l'età, il sesso ed il tempo trascorso dall'esordio della sintomatologia articolare, era sottoposto in condizioni basali e dopo 6 mesi ad una valutazione clinico-biumorale e strumentale. Venivano registrati i seguenti parametri clinici: numero di articolazioni tumefatte (SwJ) e numero di articolazioni dolorabili (TJ) (usando una conta di 28 articolazioni), l'indice articolare di Ritchie, la durata della rigidità mattutina, la valutazione globale del medico su una scala analogica visiva (VAS), la valutazione del paziente dell'attività di malattia su una VAS, la valutazione del dolore da parte del paziente su una VAS e lo score dello

Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Venivano poi ottenuti campioni di sangue e di urine per determinare i titoli del fattore reumatoide (Latex RF kit, Dade Behring, Milano, v.n. <15,9 UI/ml), il valore degli anti-CCP (Elia – CCP, Phadia Diagnostici, Uppsala, Svezia, v.n. <7 U/ml), VES, PCR, ANA, emocromo, immunoglobuline, i test di funzionalità renale ed epatica, la complementemia, l'esame delle urine, gli anticorpi dei più comuni virus e batteri artritogeni per inquadrare e stadiare la malattia. Per ciascun paziente veniva calcolato il Disease Activity Score (DAS 28) in base ad una formula con 4 variabili: conta delle articolazioni tumefatte e conta delle articolazioni dolorabili, usando una conta di 28 articolazioni, VES e giudizio del paziente sull'attività globale di malattia espressa con la VAS. A ciascun paziente veniva poi fatto un prelievo di sangue conservato immediatamente a -20 °C per essere successivamente utilizzato per il dosaggio sierico della COMP. Questo veniva effettuato utilizzando un kit commerciale "COMP ELISA" (AnaMar Medical, Lund, Sweden) prendendo come valori di riferimento quelli riportati nel kit:

- Basso rischio di distruzione articolare COMP <12 U/L (75° percentile)
- Rischio crescente di distruzione articolare COMP 12-15 U/L
- Rischio elevato di distruzione articolare COMP >15 U/L (95° percentile)

Per quanto riguarda la valutazione strumentale, veniva effettuata una RMN con mezzo di contrasto di en-

Tabella I. Metodo RAMRIS modificato: lo score valuta separatamente ciascun osso del polso per un totale di 15 sedi e 20 superfici articolari in ciascuna mano.

EROSIONE OSSEA

- 0 Assenza erosioni
- 1 1 – 10 % di osso eroso
- 2 10 – 20 % di osso eroso
- 3 20 – 30 % di osso eroso
- 4 30 – 40 % di osso eroso
- 5 40 – 50 % di osso eroso
- 6 50 – 60 % di osso eroso
- 7 60 – 70 % di osso eroso
- 8 70 – 80 % di osso eroso
- 9 80 – 90 % di osso eroso
- 10 90 – 100 % di osso eroso

EDEMA DEL MIDOLLO OSSEO

- 0 Assenza di edema
- 1 1 – 33 % di osso edematoso
- 2 34 – 66 % di osso edematoso
- 3 67- 100 % di osso edematoso

SINOVITE

- 0 Assenza di sinovite
- 1 Lieve sinovite
- 2 Moderata sinovite
- 3 Severa sinovite

Tabella II. Caratteristiche demografiche, clinico-sierologiche in condizioni basali e dopo 6 mesi di osservazione.

	basale	6 mesi	probabilità P
Età (anni) media±DS	57.6 ± 15.2	-	
Sesso (M/F)	3/13	-	
DAS 28 media±DS	6.1 ± 1.1	4.5±1.4	0.0024
HAQ mediana; range o media±DS	1 ± 0.6	0.31; 0-1.5	0.0052
COMP (U/L) media±DS	12.6 ± 6.9	12±5.8	ns
VES (mm/h) media±DS	42.1 ± 27.3	31,3±19	0.02
PCR (µg/ml) mediana; range	1.4; 0-8.1	0.5; 0-8.8	0.01
FR IgM % pos.	62.5 %	-	
Anti-CCP % pos.	56.2 %	-	
SwJ media±DS	12.5 ± 7.1	4.5±3.4	0.0006
TJ mediana; range o media±DS	13.9 ± 11.9	3; 0-14	0.0001
Score RMN erosioni mediana; range o media±DS	3; 0-15	7.5±6	0.0039
Score RMN edema mediana; range o media±DS	6.8 ± 5.1	3.5; 0-16	ns
Score RMN sinovite (media±DS)	9.4 ± 5.5	6.1±5.6	0.006

DAS28= Disease Activity Score su 28 articolazioni; HAQ=Stanford Health Assessment Questionnaire; SwJ=numero di articolazioni tumefatte; TJ=numero di articolazioni dolorabili; la probabilità statistica è stata calcolata con test parametrici o non parametrici a seconda della distribuzione del campione.

trambi i polsi, delle metacarpo falangee e delle interfalangee prossimali di entrambe le mani. Due osservatori (DC e SM) in maniera indipendente, senza conoscere l'identità del paziente, attribuivano, per ciascun set di RMN, uno score a ciascuna delle tre fondamentali alterazioni articolari, le erosioni ossee, l'edema midollare e la sinovite, utilizzando il metodo RAMRIS modificato¹¹⁻¹⁴ (Tab. I). Lo score medio tra i due esaminatori era registrato per ciascuna alterazione e per ciascun paziente. I pazienti esaminati sono stati trattati in accordo con la pratica locale standardizzata, che, al tempo dello studio, prevedeva l'impiego iniziale di Methotrexate o Leflunomide a cui era associato, dopo 3 mesi, in presenza di una risposta clinico-biumorale insoddisfacente (DAS 28 >3,2) un farmaco anti-TNF alfa. Al fine della valutazione statistica dei risultati ottenuti, la casistica esaminata è stata suddivisa in tre modi diversi ed in particolare:

- 1) in base alla presenza/assenza di precoce erosività al basale;
- 2) considerando la RMN a sei mesi di osservazione in modo da ottenere due gruppi: gruppo 1 = score erosivo stabile (esclusione di una progressione del danno strutturale articolare espresso da un incremento dello score erosivo rispetto al basale) e gruppo 2 = incremento dello score erosivo (in cui l'incremento dello score erosivo indicava una progressione del danno strutturale).
- 3) considerando il valore di COMP al basale:
 - gruppo A = COMP < 12 U/L
 - gruppo B = COMP ≥ 12 U/L.

Analisi statistica

I dati venivano espressi come media ± deviazione

standard o mediana e range, ove possibile. I risultati normalmente distribuiti erano comparati usando il test T di Student, quelli non parametrici usando il test di Mann-Whitney. Le correlazioni sono state effettuate con il coefficiente di correlazione di Spearman (r). E' stato applicato il metodo non parametrico abbreviato di Theil per calcolare la retta di regressione tra la variabile dipendente "numero di erosioni" e la variabile indipendente COMP (U/L). La significatività del coefficiente angolare è stata testata attraverso il coefficiente di concordanza Tau-c di Kendall. Era selezionato come livello di significatività $p = 0,05$.

Risultati

Le caratteristiche clinico-biumorali e strumentali dei pazienti in condizioni basali e dopo sei mesi di osservazione sono indicate nella Tabella II.

I livelli sierici di COMP non appaiono correlati al

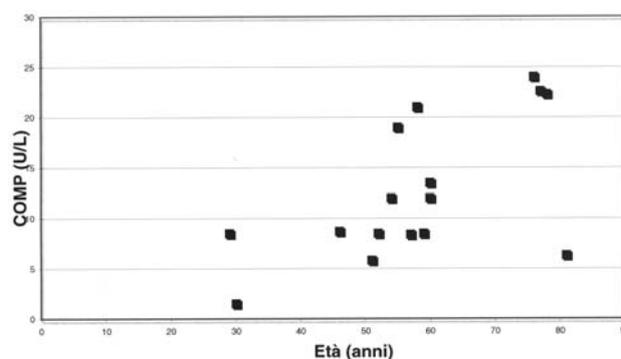


Figura 1. Andamento dei livelli sierici della COMP con l'età dei pazienti. Analisi effettuata con il coefficiente di correlazione di Spearman ($r = 0,51$; $p = 0,039$).

Tabella III. Caratteristiche demografiche, clinico-sierologiche dei pazienti suddivisi in base alla presenza/assenza di precoce erosività, al basale.

	Pazienti con precoce erosività N=12	Pazienti senza erosioni N=4
M/F	3/9	0/4
Età (anni) (media±DS)	63.4 ± 11.2	40.5 ± 13.4
Durata malattia (mesi) (media±DS)	3.7 ± 2.8	3.3 ± 2.1
DAS 28(media±DS)	6 ± 1.2	6.3 ± 0.5
SwJ(media±DS)	12.4 ± 7.2	12.7 ± 8.2
TJ(media±DS)	14.6 ± 13.3	11.7 ± 6.8
VES (mm/h) (media±DS)	40.4 ± 28.2	47.2 ± 27.8
PCR (µg/ml) (media±DS)	2.3 ± 2.6	3.1 ± 2.2
HAQ(media±DS)	0.9 ± 0.6	1 ± 0.6
FR IgM (% pos.)	58.3 %	75 %
Anti-CCP (% pos.)	50 %	75%
COMP (U/L) (media±DS)	14.6 ± 6.7	6.7 ± 3.5

DAS28= Disease Activity Score su 28 articolazioni; HAQ=Stanford Health Assessment Questionnaire ; SwJ= numero di articolazioni tumefatte; TJ=numero di articolazioni dolorabili

numero di articolazioni tumefatte, alla durata della malattia, al livello degli indici bioumorali di flogosi, alla VES, alla PCR, ed anche alla positività per il fattore reumatoide e per gli anticorpi anti-CCP. E' emersa invece una correlazione tra i livelli sierici della COMP e l'età dei pazienti ($r = 0,51$; $p = 0,039$) (Fig. 1). Nei 6 pazienti con età superiore ai 60 anni il livello basale sierico medio della COMP era di $16,8 \pm 5,4$ U/L, mentre nei 10 pazienti di età inferiore ai 60 anni era di $10,2 \pm 4,6$ U/L. Livelli sierici di COMP ≥ 12 U/L erano presenti nell'83,3% dei pazienti di età superiore ai 60 anni e solo nel 30% dei pazienti con età inferiore ai 60 anni.

Raggruppando la casistica in base alla presenza o assenza di precoce erosività (Tab. III), il 75% dei pazienti ($n=12$), mostrava, già in condizioni basali, lesioni erosive, mentre in 4 pazienti (25%) la RMN non evidenziava erosioni ossee precoci. Il livello sierico basale della COMP appare più elevato nel gruppo dei pazienti con precoce erosività ($14,6 \pm 6,7$ U/L vs $6,7 \pm$

$3,5$ U/L), ma, vista la bassa numerosità del secondo gruppo di pazienti (solo quattro pazienti), non è indicato un confronto statistico (Fig. 2). Il valore discriminante di 12 U/L, adottato per la COMP come indice di erosività, evidenzia una specificità del 100% ed una sensibilità del 67%.

Per valutare se esiste una correlazione tra il livello sierico di COMP al basale e lo score RMN al basale abbiamo effettuato l'analisi di correlazione di Spearman che è risultata statisticamente significativa ($r = 0,62$; $p = 0,0098$) (dati non mostrati nel testo).

Esiste inoltre una correlazione statisticamente significativa tra il livello sierico basale della COMP e lo score RMN per le erosioni ossee a sei mesi ($r = 0,52$; $p = 0,039$) (dati non mostrati nel testo).

Considerando la ripartizione della casistica, questa volta in base al valore della COMP al basale e prendendo come discriminante il valore di 12 U/L, i due gruppi A e B risultavano costituiti ciascuno da 8 pazienti e mostravano livelli di COMP pari a $7,025 \pm 2,5$ U/L e $18,3 \pm 5$ U/L, rispettivamente ($p < 0,001$) (Fig. 3). Nei due gruppi A e B è emersa una differenza sta-

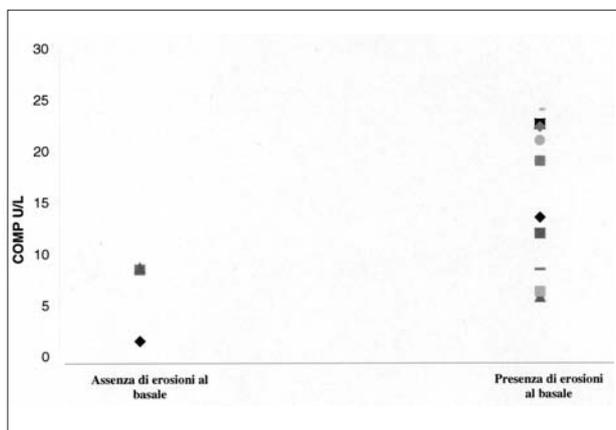


Figura 2. Valori basali di COMP nei due gruppi di pazienti in assenza e in presenza di precoce erosività.

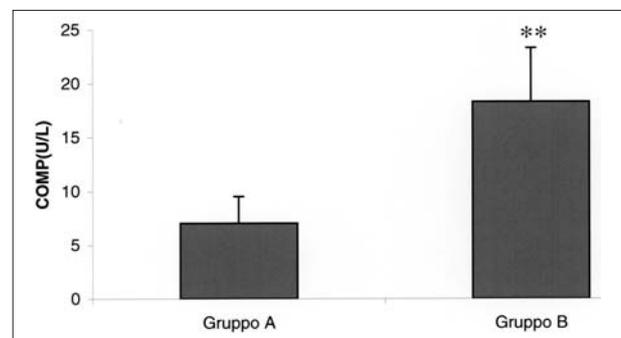


Figura 3. Livelli medi di COMP al basale nei due gruppi di pazienti: A= COMP <12U/L; B= COMP >12 U/L; ** $p < 0,001$ (test T di Student).

Tabella IV. Parametri clinico-biumorali basali dei pazienti suddivisi in base alla stabilità/incremento dello score erosivo

	Gruppo 1: pazienti con score erosivo stabile N=7	Gruppo 2: pazienti con incremento score erosivo N=9
M/F	1/6	2/7
Età (anni) (media±DS)	55,5 ± 9,5	59 ± 19
DAS 28(media±DS)	5,9 ± 1,3	6,2 ± 0,9
SwJ(media±DS)	12 ± 8,3	12,8 ± 6,6
TJ(media±DS)	10,8 ± 8,2	16,3 ± 14,1
VES (mm/h) (media±DS)	39,2 ± 34	44,3 ± 22,8
PCR (µg/ml) (media±DS)	2,3 ± 2,9	2,7 ± 2,3
HAQ(media±DS)	1 ± 0,6	1 ± 0,6
COMP (U/L) (media±DS)	14,1 ± 7 (Δm=-2,5)	11,5 ± 7 (Δm= 0,8)
RMN score erosioni media±DS o mediana; range	7,1 ± 6 (Δm= 0)	3; 0 - 14 (Δm= 3,5)
RMN score edema (media±DS)	8,1 ± 6,4	5,7 ± 4
RMN score sinovite (media±DS)	10,2 ± 6,7	8,7 ± 4,8
FR (% pos.)	72%	56%
Anti-CCP (% pos.)	72%	44%

DAS28 = Disease Activity Score su 28 articolazioni; HAQ = Stanford Health Assessment Questionnaire; SwJ = numero di articolazioni tumefatte; TJ = numero di articolazioni dolorabili; Δm = differenza tra la media dei valori a 6 mesi e quella al basale.

tisticamente significativa ($p = 0,035$) anche tra il numero mediano di erosioni articolari giudicate attraverso la RMN a sei mesi (2 vs 22) (dati non mostrati nel testo).

Nella Tabella IV vengono suddivisi i pazienti in base alla stabilità o alla progressione dello score erosivo della RMN e in base ai parametri clinico-biumorali rilevati al basale. La RMN evidenziava l'assenza della progressione del danno strutturale articolare, espresso da una stazionarietà dello score erosivo in 7 pazienti (43.7%), mentre negli altri 9 pazienti (56.3%) mostrava un evidente aggravamento del danno strutturale. Non sono emerse significative differenze nelle caratteristiche demografiche, nei parametri clinico-biumorali rilevati in condizione basali (durata della malattia, DAS28, HAQ, conta articolare, VES, PCR) tra i 2 gruppi di pazienti. Anche il confronto dei livelli medi della COMP tra i

due gruppi non aveva rilevanza statistica, mentre risultava significativa la correlazione tra i valori sierici basali della COMP e lo score RMN per le erosioni ossee a 6 mesi. I pazienti che mostravano una stabilità del danno strutturale presentavano una percentuale di positività per il FR (72%) e per gli anti-CCP (72%) più elevata rispetto al gruppo di pazienti con progressiva erosività (rispettivamente 56% e 44%), ma tali differenze non erano statisticamente significative. Nei pazienti con stabilità dello score erosivo si osservava una stazionarietà o una riduzione del livello sierico medio della COMP ($\Delta m = -2,5$), al contrario, nei pazienti con progressione dello score erosivo si osservava un incremento del livello sierico medio della COMP ($\Delta m = 0,8$) (Tab. IV), (Figg. 4a e 4b). Tra le variazioni dei livelli sierici della COMP (Δ COMP 6 mesi - basale) e le variazioni degli

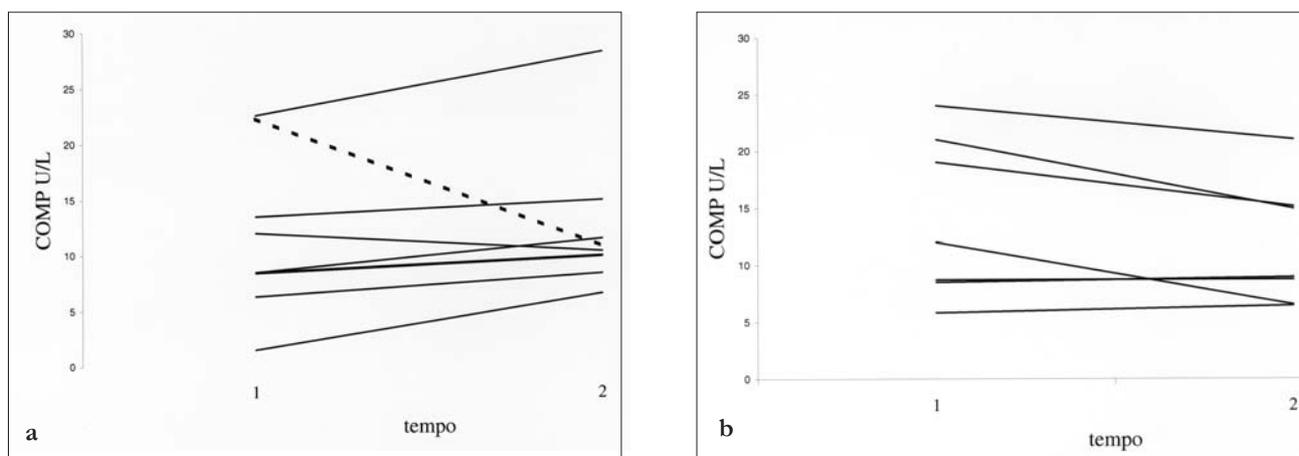


Figura 4. a) variazione dei livelli di COMP a 6 mesi rispetto al basale in pazienti con incremento dello score erosivo. La linea tratteggiata evidenzia una paziente che è andata in completa remissione clinica ed un Δ RMN di +1 erosione ossea. b) variazione dei livelli di COMP a 6 mesi rispetto al basale in pazienti con score erosivo stabile.

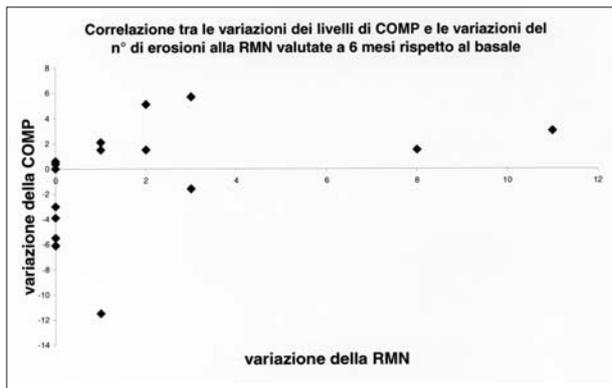


Figura 5. Analisi di correlazione di Spearman tra le variazioni dei livelli di COMP (Δ COMP) e le variazioni del numero di erosioni, valutate a sei mesi rispetto al basale (Δ RMN).

score erosivi alla RMN (Δ RMN erosioni 6 mesi - basale) emergeva una correlazione statisticamente significativa ($r = 0,63$; $p = 0,0079$) (Fig. 5). Non sono invece emerse correlazioni tra le variazioni dello score RMN per le erosioni e le variazioni dei parametri clinico-biomorali di flogosi, né con i valori assoluti che tali parametri mostravano nel controllo a 6 mesi.

Per valutare se i livelli sierici di COMP potevano essere considerati predittivi sullo score erosivo articolare della RMN abbiamo applicato il metodo non parametrico di Theil, stimando i parametri (intercetta e coefficiente angolare) della retta di regressione, ottenendo i seguenti risultati: $a = -0,91429$; $b = 0,571429$, la retta di regressione è quindi risultata:

$Y = -0,91429 + 0,571429 X$; dove Y rappresenta la variabile dipendente numero di erosioni e X rappresenta la variabile indipendente COMP (U/L). La significatività del coefficiente angolare è stata testata attraverso il coefficiente di concordanza Tau-c di Kendall e il valore trovato sulla base dei dati campionari è $\tau = 0,356$, con $p = 0,009$ (Fig. 6).

Discussione

Ci sono sempre più evidenze che nei pazienti con AR e soprattutto nei pazienti con early rheumatoid arthritis, un controllo ritenuto adeguato della malattia in base ad una significativa riduzione della DAS, spesso non esclude che si realizzi comunque una progressione del danno strutturale articolare osteocartilagineo. Le tecniche di imaging, soprattutto la radiografia convenzionale, permettono una visualizzazione ed una valutazione di alterazioni oramai irreversibili. Da ciò nasce l'esigenza di identificare marcatori biologici di facile rilevazione che possono, al contrario, esprimere l'entità della "attività erosiva" della malattia che, in maniera variabile, accompagna comunque sempre il processo sinovite reumatoide. Da tempo sono stati proposti come possibili marcatori di danno osteocartilagineo i livelli sierici di specifiche proteine della matrice cartilaginea che durante un elevato turnover cartilagineo ven-

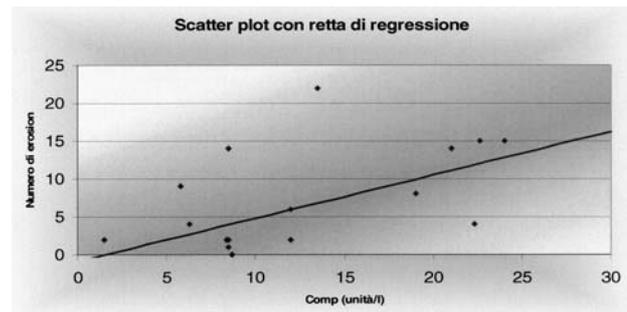


Figura 6. Retta di regressione fra il numero di erosioni e i livelli sierici di COMP.

gono liberate dapprima nel liquido sinoviale e successivamente nel sangue circolante¹⁵⁻¹⁷. Tra queste ha ricevuto una particolare attenzione la COMP, i cui livelli sierici e sinoviali aumentano significativamente nel corso di molte malattie articolari, caratterizzate da fenomeni di degradazione cartilaginea, come è il caso dell'osteoartrite e dell'artrite reumatoide¹⁸⁻²¹. I risultati degli studi che hanno indagato fino ad ora sul possibile ruolo prognostico dei livelli sierici della COMP nei pazienti affetti da AR appaiono, tuttavia, contraddittori, anche se, nel complesso, sembrerebbero indicare che un significativo incremento di tali livelli caratterizzi le fasi iniziali della malattia, mentre nelle fasi avanzate tale incremento è incostante¹⁹⁻²¹. Tali dati inducono a ipotizzare che l'incremento dei livelli sierici della COMP nelle fasi iniziali dell'AR esprima soprattutto l'entità della degradazione cartilaginea, processo che appunto caratterizza le fasi iniziali della malattia, precedendo o accompagnando le lesioni strutturali dell'osso subcondrale. Sarebbe invece assumere un significato minore nelle fasi avanzate della malattia, quando la progressione del danno è caratterizzato soprattutto da un ulteriore rimangiamento dell'osso subcondrale.

Proprio alla luce di questo supposto ruolo "transitorio" del livello sierico della COMP nelle fasi iniziali dell'AR abbiamo deciso di effettuare uno studio prospettico longitudinale per valutare il suo comportamento in un gruppo di pazienti con "early rheumatoid arthritis", saggiando la sua capacità di discriminare tra questi pazienti quelli che, nonostante una corretta terapia farmacologica, mostreranno comunque una progressione del danno articolare. Il nostro studio ha preso dunque in esame pazienti con AR durante il 1° anno della loro malattia, quando il processo erosivo ha presumibilmente un carattere costante e progressivo ed è in grado di indurre il maggiore impatto sul successivo decorso della malattia stessa. Abbiamo valutato le variazioni sierologiche e strutturali, in un periodo sufficientemente breve, 6 mesi, e abbiamo utilizzato per quantificare le variazioni del danno strutturale, la RMN, una tecnica particolarmente sensibile ed in grado di evidenziare anche minime variazioni del danno erosivo. La RMN permette peraltro di valutare e quantificare contempora-

neamente sia il danno strutturale irreversibile, quale l'erosione articolare, sia i processi flogistici reversibili, quali la sinovite e l'edema della midollare ossea. I risultati del nostro studio hanno innanzitutto confermato che i livelli sierici basali della COMP sono correlati con l'entità del danno erosivo articolare, sia in condizioni basali (potere diagnostico), che nel controllo a 6 mesi (potere predittivo). Inoltre i livelli sierici di COMP ≥ 12 U/l, valore al di sopra del quale vi è un aumentato rischio di distruzione cartilaginea, appaiono associati ad una precoce erosività, ovvero erosioni ossee alla RMN già in condizioni basali. I livelli sierici di COMP appaiono indipendenti dall'entità dei parametri clinici e bioumorali di flogosi ed anche dalla positività o meno per il fattore reumatoide per gli anticorpi anti-CCP, come documentato in altri studi²². Viene confermata invece la correlazione tra i livelli sierici della COMP e l'età dei pazienti, come riscontrato da altri studi in letteratura^{23,24}. Il dato si può spiegare, probabilmente, con la comparsa di concomitanti processi artrosici che possono rendere, nelle fasi iniziali di un'artrite reumatoide, più intenso il processo di degradazione cartilaginea. Il fatto che l'artrosi e l'osteoporosi incidano sull'incremento dei valori di COMP, che è in realtà un indice del turnover cartilagineo non specifico dell'AR, rende difficile una "normalizzazione" di tale parametro con l'età; solo l'analisi di studi effettuati su un grande campione di popolazione selezionato per età, potrebbero dare questa indicazione, che al momento è impossibile. Quindi, anche se l'interpretazione del valore predittivo del livello sierico basale della COMP non può prescindere dalla valutazione dell'età del paziente e dalla valutazione di eventuali traumi o perdita di densità della massa ossea²⁵, l'interpretazione delle variazioni dei livelli sierici della COMP, almeno in tempi brevi come abbiamo effettuato in questo studio, può essere effettuata a prescindere da tali parametri.

L'aspetto più interessante che è emerso dall'esame dei risultati del nostro studio è la stazionarietà o addirittura la riduzione del livello sierico della COMP nei pazienti con stabilità dello score erosivo alla RMN, valutata a sei mesi rispetto al basale ($\Delta m = -2.5$). Al contrario, nei pazienti con progressione dello score erosivo, si osserva un incremento medio del livello sierico della COMP a sei mesi rispetto al basale ($\Delta m = 0.8$). Tale aspetto è accompagnato anche da una significativa correlazione tra le variazioni dei livelli sierici della COMP, nei 6 mesi di follow up, e le variazioni degli score erosivi alla RMN. Non sono invece emerse correlazioni tra le variazioni dello score RMN per le erosioni e le variazioni dei parametri clinico-bioumorali di flogosi, né con i valori assoluti che tali parametri mostravano nel controllo a 6 mesi. Sembrerebbe dunque che l'assenza di un incremento dei livelli sierici della COMP nei pazienti con early rheumatoid arthritis, indipendentemente dal comportamento degli indici di flogosi, bioumorali e clinici, garantisca dalla progressione del danno strutturale articolare. Peraltro l'identi-

ficazione che la COMP è una variabile indipendente rispetto ai parametri della flogosi supporta indirettamente la nozione che la distruzione articolare e l'infiammazione sono processi distinti che non necessariamente avvengono insieme, ma possono, come è stato precedentemente suggerito, diventare "disaccoppiati". In realtà va tuttavia sottolineato che nell'unica paziente in cui si è realizzata una condizione clinica che può essere definita di remissione sia sulla base dei criteri ACR che su quelli EULAR (DAS 28 $< 2,6$), si è osservata un'assenza della progressione del danno erosivo, peraltro già presente in condizioni basali e notevole riduzione della COMP.

Pertanto mentre ora questi markers non hanno ancora un ruolo nella pratica clinica routinaria, si può ipotizzare che essi possano essere usati nel futuro per valutare una risposta individuale al trattamento e fornire una semplice, diretta alternativa alla tradizionale attività di malattia e ai metodi di imaging. Così il livello sierico della COMP nei pazienti con "early rheumatoid arthritis", potrebbe assumere una notevole rilevanza nelle decisioni terapeutiche, indipendentemente da altri parametri clinici e bioumorali, sia nell'iniziale definizione terapeutica, sia nelle decisioni sull'opportunità di modificare la strategia terapeutica in occasione dei periodici monitoraggi della malattia, inducendo a scegliere schemi terapeutici per così dire "aggressivi" in quei pazienti ad elevato rischio di degradazione cartilaginea.

Il limite del nostro studio è rappresentato da una casistica non sufficientemente ampia. In realtà la complessità dell'argomento richiede studi con un maggior numero di pazienti affinché le conclusioni siano valide e generalizzabili. I nostri dati dovranno essere quindi confermati da indagini effettuate su casistiche più ampie, accorciando ulteriormente, se possibile, i controlli bioumorali e strumentali, portandoli ad una cadenza almeno trimestrale.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Prof.ssa Serena Capitani, docente di Statistica Medica presso l'Università degli studi di Siena per l'elaborazione statistica dei risultati.

Bibliografia

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27(8):864-72.
2. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1:1108-11.
3. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:494-500.
4. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic sta-

- tus and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.
5. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2009-17.
 6. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2356-64.
 7. Vilim V, Vytasek R, Olejarova M, Macháček S, Gatterová J, Procházka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9:612-8.
 8. Vilim V, Olejarova M, Machacek S, Gatterová J, Kraus VB, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 707-13.
 9. Wislowska M, Jablonska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24:278-84.
 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. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* 2002; 46:913-20.
 12. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol* 1995; 22:1974-5.
 13. Van der Heijde D. How to read Radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27:261-3.
 14. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063-74.
 15. Saxne T & Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 583-91.
 16. de Jong Z, Munneke M, Vilim V, Zwinderman AH, Kroon HM, Roday HK, et al. Value of serum cartilage oligomeric matrix protein as a prognostic marker of large-joint damage in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:868-71.
 17. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
 18. Lohmander LS, Saxne T, Heinegard DK. Release of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) into joint fluid after knee injury and in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:8-13.
 19. Marti C, Neidhart M, Gerber T, Hauser N, Michel BA, Häuselmann HJ. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): the role of a non-collagen cartilage matrix protein as a marker of disease activity and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Z Rheumatol* 1999; 58:79-87.
 20. Mansson B, Gulfe A, Geborek P, Heinegård D, Saxne T. Release of cartilage and bone macromolecules into synovial fluid: differences between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:27-31.
 21. Momohara S, Yamanaka H, Holledge MM, Mizumura T, Ikari K, Okada N, et al. Cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of rheumatoid arthritis: potential use as a marker for joint cartilage damage. *Mod Rheumatol* 2004; 14:356-60.
 22. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrulline antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:295-303.
 23. Smith RK, Zunino L, Webbon PM, Heinegård D. The distribution of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in tendon and its variation with tendon site, age and load. *Matrix Biol* 1997; 16:255-71.
 24. Kolarz G, Hermann J, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, Schodl Ch, et al. Functional capacity and cartilage oligomeric protein (COMP) in serum of patients with maturity-onset polyarthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61:435-9.
 25. Forsblad d'Elia H, Christgau S, Mattsson LA, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, et al. Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decreases markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:457-68.