



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

INDIRIZZO: Scienze Reumatologiche

CICLO XXII

TITOLO TESI

**ARTROSI EROSIVA DELLE MANI E MASSA OSSEA:
VALUTAZIONE CLINICA, STRUMENTALE E LABORATORISTICA**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Antonio Tiengo

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Supervisore :Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Dottorando : Marilena Frigato

INDICE

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	6
ARTROSI EROSIVA DELLE MANI E MASSA OSSEA: VALUTAZIONE CLINICA, STRUMENTALE E LABORATORISTICA.....	8
INTRODUZIONE	8
L'ARTROSI EROSIVA DELLE MANI	9
EPIDEMIOLOGIA	9
CARATTERISTICHE CLINICHE.....	11
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI.....	12
RADIOGRAFIA.....	12
SCINTIGRAFIA.....	14
ECOGRAFIA	15
RISONANZA MAGNETICA	15
ASSORBIMETRIA RADIOGRAFICA DIGITALE	16
INDAGINI DI LABORATORIO.....	16
IMMUNOGENETICA.....	17
CLINIMETRIA E SCALE DI VALUTAZIONE RADIOLOGICA DELL'OAE.....	18
SCOPO DELLA TESI.....	22
METODI	22
ANALISI STATISTICA	23
RISULTATI	23
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	28
BIBLIOGRAFIA.....	30
RINGRAZIAMENTI.....	38

RIASSUNTO

ARTROSI EROSIVA DELLE MANI E MASSA OSSEA: VALUTAZIONE CLINICA, STRUMENTALE E LABORATORISTICA

Introduzione: L'artrosi erosiva (OAE) è ritenuta una variante aggressiva dell'artrosi (OA) delle mani caratterizzata da marcata reazione infiammatoria locale e aspetti radiologici di erosioni ossee delle articolazioni interfalangee.

Scopi: Valutare le relazioni tra biomarcatori (Coll2-1, Coll2-1NO2 e mieloperossidasi (MPO)), indici di gravità e attività di malattia in pazienti con OAE e non-OAE, e descrivere la prevalenza di ridotta densità minerale ossea (BMD) in pazienti con OAE, con non-OAE e soggetti sani sottoposti ad assorbimetria radiografica digitale presso i nostri ambulatori.

Metodi: Dal punto di vista laboratoristico sono state dosate le concentrazioni di alcuni marcatori del collagene Coll1-2, Coll1-2 NO2 e mieloperossidasi (MPO) in 76 pazienti, 55 affetti da OAE (età media $62,69 \pm 6,35$ anni) e 21 affetti da non-OAE (età media $62,66 \pm 8,26$ anni) che soddisfacevano i criteri ACR per la diagnosi di OA della mano. La forma erosiva è stata definita sulla base della presenza di almeno due erosioni centrali a carico delle articolazioni IFP o IFD. Per ogni paziente è stata valutata la durata di malattia, il numero di articolazioni attive clinicamente (NAAC), lo score radiologico (SR), la familiarità, l'abitudine al fumo di sigaretta, la presenza di ipertensione, dislipidemia, cardiopatia, tireopatia, osteoporosi, indice di massa corporea.

Sono state sottoposte ad assorbimetria radiografica digitale 262 pazienti (età media $61,65 \pm 6,7$, range 45-76): 20 con OAE (età media: $60,76 \pm 5,39$ anni); 52 con non-OAE (età media: $65,8 \pm 6,2$ anni) di cui 31 afferente all'Unità Operativa Semplice di Diagnosi Precoce, Prevenzione e Terapia delle Malattie Minerali e Metaboliche dell'Osso; 190 soggetti sani (N, età media $67,8 \pm 7,73$ anni) provenienti dalla stessa unità. La densità minerale ossea (BMD) delle falangi medie del secondo, terzo e quarto dito della mano non dominante è stata valutata con un sistema a raggi X con energia a singola emissione (60kV) per lo studio della mano utilizzando uno strumento (Metriscan, Alara Metrica, Hayward, CA, USA). La densità viene valutata nelle tre falangi (2°, 3° e 4° dito) e la media viene espressa quale massa minerale/area. I T-score sono stati calcolati dati di riferimento della popolazione locale. Tutti le pazienti hanno rilasciato un consenso informato.

Risultati: i livelli sierici Coll2-1 e Coll2-1NO2 sono risultati più elevati senza una significatività statisticamente rilevabile nel gruppo OAE ($105,18 \pm 51,34$ e $0,32 \pm 0,51$ nM rispettivamente) vs la

non-OAE (112.42 ± 56.42 e 0.22 ± 0.14 nM, $p=n.s$). Tuttavia, significativamente elevati risultavano i valori di MPO in OAE (238.61 ± 163.22 vs $180,15 \pm 116,9$ ng/ml in non-OAE, $p=0.043$). Nessuna correlazione tra i biomarcatori e gli indici di attività e gravità di malattia.

L'osteopenia è stata riscontrata nel 35% dei pazienti con OAE, nel 21% non-OAE e nel 43% dei soggetti sani; mentre l'OP (T score:-2.5) era presente rispettivamente nel 20%, 28% e 20% (OAE vs non-OAE: $p=0.03$).

La BMD delle falangi era più elevata nei pazienti con OAE rispetto ai non-OAE e rispetto N ($p=0,025$; e $p=0,0004$, rispettivamente). T e Z score erano significativamente più elevate in OAE rispetto I soggetti sani (rispettivamente T: $p=0.012$; Z: $p=0,0009$).

Conclusioni: MPO è risultato l'unico biomarcatore che appare essere significativo nei pazienti con OAE, confermando la presenza di flogosi articolare. La BMD delle falangi è più elevata non solo rispetto alla popolazione di soggetti sani ma anche nei confronti delle pazienti con non-OAE. L'incremento di densità minerale ossea nell'OAE potrebbe essere dovuto a processi osteoriparativi più pronunciati. D'altro canto, l'infiammazione locale e le erosioni sono sembrano determinare una perdita di massa ossea tale da differenziare le due forme artrosiche in termini di T e Z score.

ABSTRACT

EROSIVE OSTEOARTHRITIS OF THE HAND AND BONE MINERAL DENSITY: CLINICAL, RADIOGRAPHIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS

Background: Osteoarthritis of the hand (HOA) can occur in two different types: erosive (EHOA) and common nodal OA (non-EHOA). HOA often affects the hands of middle-aged women; the main EHOA characteristics are erosions and frequently aggressive clinical course.

Aims: To investigate relationships between biomarkers (Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase (MPO)), disease indices of severity and activity in EHOA and in non-EHOA patients and to describe the prevalence of low bone mineral density (BMD) in EHOA, in non-EHOA and in healthy subjects who consecutively underwent phalangeal radiographic absorptiometry (pRA) in our outpatient clinic.

Methods: Coll2-1, Coll2-1NO2 and MPO were measured in 76 patients, 55 with EHOA (all F, median age $62,69 \pm 6,35$ years) and 21 with non-EHOA (all F, mean age $62,66 \pm 8,26$ years), fulfilling ACR criteria for hand OA. Patients showing at least two erosions in interphalangeal (IP) joints were included in the EHOA group, while erosions in metacarpophalangeal joints were excluded. Patients were also evaluated for disease duration, number of affected active (swollen and painful or tender) joints (NAAC), radiographic score (RS), family history, smoke, hypertension, hypercholesterolemia, heart disease, thyroid disease, osteoporosis, Body Mass Index.

A total of 262 patients (mean age 61.65 ± 6.7 , range 45-76) were analysed by pRA: 20 with EHOA (mean age: $60,76 \pm 5,39$ years); 52 with non-EHOA (mean age: $65,8 \pm 6,2$ years); 190 healthy subjects (N, mean age $67,8 \pm 7,73$ years). BMD (gr/cm²) of the middle phalanges of the 2nd, 3rd and 4th digits of the non-dominant hand was assessed with a self-contained single energy (60 kV) X-ray system (Alara Metriscan, Hayward, Ca, USA). A density is estimated in the three phalanges and, after averaging, expressed in mineral mass/area. T-scores were calculated using local reference data. All patients gave their informed consent to the examination.

Results: Serum levels of Coll2-1 and Coll2-1NO2 were higher in patients with EHOA (105.18 ± 51.34 e 0.32 ± 0.51 nM respectively) than in those with non-EHOA (112.42 ± 56.42 e 0.22 ± 0.14 nM, $p=N.S.$), although a significance was only reached by MPO (238.61 ± 163.22 vs 180.36 ± 116.85 ng/ml, $p=0.043$). No correlations were observed between the substances considered and the other indices of disease activity or severity.

Osteopenia was found in 35%, 21% and 43% of patients respectively in EHOA, non-EHOA, and N while osteoporosis affected 20%, 28%, and 20% (EHOA vs non EHOA: $p=0.03$).

Accordingly, BMD was higher in EHOA group versus non-EHOA and versus N ($p=0,025$; and $p=0,0004$, respectively). T and Z scores were significantly higher in EHOA vs N population (T: $p=0.012$ respectively; Z: $p=0,0009$).

Conclusions: MPO is the only biomarker which appeared to be significantly higher in EHOA patients as an evidence of inflammation. Phalangeal BMD is higher in EHOA patients compare to not only normal population but also non-EHOA subjects. The osteoreparative processes seem to be more pronounced in EHOA than in non-EHOA thus explaining the increased mineral density. On the other hand, local inflammation and erosions do not appear to determine sufficient bone loss to discriminate between EHOA and non-EHOA in terms of T and Z score.

ARTROSI EROSIVA DELLE MANI E MASSA OSSEA: VALUTAZIONE CLINICA, STRUMENTALE E LABORATORISTICA

INTRODUZIONE

Artrosi (OA) ed osteoporosi (OP) sono le due principali patologie che interessano le donne in post-menopausa. L'OA è una malattia articolare ad evoluzione cronica caratterizzata da lesioni degenerative e produttive a carico della cartilagine delle articolazioni diartrodiali. Queste sono articolazioni mobili e sono fornite di cartilagine, membrana sinoviale e liquido sinoviale, tutte strutture che, insieme all'osso subcondrale, possono essere coinvolte dall'OA in un momento qualsiasi della malattia, contribuendo al suo sviluppo ed alla sua evoluzione (1). L'OA è influenzata da numerosi fattori quali età, stress meccanici, sesso, razza, ereditarietà, obesità, malattie metaboliche, infiammazione.

L'OP è definita come un disordine metabolico dell'osso caratterizzato da una compromessa resistenza dell'osso che predispone il soggetto ad un aumentato rischio di frattura: la resistenza ossea riflette primariamente l'integrazione tra densità e qualità ossea. Lo sviluppo di una bassa massa ossea (Bone Mineral Density, BMD) o osteoporosi è influenzata da numerosi fattori quali la genetica, l'abitudine al fumo di sigaretta, abuso di alcol, farmaci ad esempio gli steroidi e lo stato menopausale (2).

La BMD dell'osso subcondrale potrebbe essere alterata nei pazienti affetti da OA; lo stress a cui è sottoposta la cartilagine articolare può interessare l'osso subcondrale durante il carico e l'attività fisica nei pazienti con OA (3-6).

Mentre nelle malattie reumatiche a decorso cronico ed invalidante che interessano principalmente le articolazioni come l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante l'OP è frequente e la sua patogenesi appare in gran parte correlata agli stessi meccanismi che sostengono la malattia di base (7); nell'OA non vi sono manifestazioni sistemiche, e le alterazioni patologiche sono limitate alle strutture articolari.

L'ARTROSI EROSIVA DELLE MANI

L'artrosi erosiva (OAE) è una variante non comune dell'artrosi delle mani caratterizzata da fenomeni infiammatori e degenerativi a carico delle articolazioni interfalangee (IF) prossimali (IFP) e distali (IFD). L'esordio è acuto con dolore, calore, rossore e tumefazione delle articolazioni IF, colpisce prevalentemente donne in perimenopausa (8).

La definizione e la distinzione dalla forma classica è possibile integrando la clinica allo studio radiografico, ove si evidenzia la presenza di erosioni subcondrali, la distruzione corticale e il processo riparativo conseguente che può portare fino all'anchilosi (9).

Kellgren e Moore (10) furono i primi ad interessarsi alla forma erosiva, sebbene il termine di "artrosi infiammatoria" venga attribuito a Crain (11) che la descrisse in uno studio pubblicato nel 1961, dove esaminò 400 casi di artrite reumatoide e 700 casi di OA delle mani per circa 5 anni, individuando una forma di OA che interessava le IFD e IFP che esitavano in marcate deformità. Alcuni anni più tardi Peter et al. (12) usarono il termine "artrosi erosiva" descrivendone le caratteristiche radiologiche; in seguito, Ehrlich (13,14), per enfatizzare gli aspetti infiammatori la definì "artrosi infiammatoria".

Non c'è tuttora accordo tra gli autori nel ritenere l'OAE una entità nosografica separata dall'OA classica delle mani o piuttosto una forma di passaggio della classica stessa.

EPIDEMIOLOGIA

Non sono disponibili chiari dati epidemiologici in parte dovuti ai non ben stabiliti criteri e in parte al fatto che non c'è accordo fra i vari autori. La maggior parte delle informazioni deriva da studi non specifici, in uno di studi, Patrick et al. (15) trovarono 10 casi di OAE tra 67 pazienti ambulatoriali afferente alla loro clinica con interessamento poliarticolare delle IF di più di tre raggi di ciascuna mano; in uno studio prospettico di 500 consecutivi pazienti artrosi dello scheletro appendicolare sintomatico, Cobby et al. (16) identificarono 24 casi con OAE. In uno studio sulla popolazione di una cittadina del Veneto, Cavasin et al. (17) esaminarono 640 soggetti di età superiore ai 40 anni (età media 65, range 40-82 anni). Di questi, 200 (31,2%) soffrivano di artrosi della mani secondo i criteri di Altman (18) e furono sottoposti ad esame radiologico: il 7% soffriva di OAE. In uno studio di Punzi et al. del 2004 (19), su 84 pazienti 77 (91,6%) affetti da OAE sulla base della presenza di almeno due erosioni delle IFD e IFP.

In tabella 1 sono riportati alcuni studi che evidenziano la frequenza di OAE nelle popolazioni studiate.

Tabella 1. Dati epidemiologici di pazienti con OAE riportati in alcune casistiche.

	N.pazienti con OAE	Età (anni)	F (%)
Patrick et al (1989) (15)	10	70 (53-90)	90%
Saviola G et al.(2000) (20)	29	61.47	90%
Fioravanti et al (2001) (21)	56	60.55 (52-75)	84%
Stern AG et al. (2003) (22)	26	73±6	81%
Silvestri T et al.(2004) (23)	30	59.2±7.6 (47-77)	87%
Cavasin et al. (2004) (17)	14	57.5±10.1	100%
Punzi et al. (2005) (24)	67	61.7 (46-80)	89.5%
Silvestri T et al. (2006) (25)	71	64.4±8.3 (44-82)	93%
Zoli A et al. (2006) (26)	15	59 (52-64)	100%
Mangano et al. (2007) (27)	12	60	90%
Fioravanti et al (2009) (28)	10	60.7±6.2	100%
Filkova et al. (2009) (29)	48		100%
Bacconier et al.(2009) (30)	3		100%
Vlychou M et al. (2009)(31)	22	62.5 (51-71)	90%

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il termine “artrosi infiammatoria” appare appropriata per frequente riscontro di un esordio acuto di: dolore, tumefazione, calore, rossore e alterazione della funzionalità delle articolazioni IF.

Le principali caratteristiche cliniche dei pazienti con OAE e non-OAE sono riassunte nella Tabella 2.

Sebbene la diagnosi di OAE sia basata essenzialmente sugli aspetti radiologici (presenza di erosioni), solo alcune caratteristiche cliniche conducono al sospetto di OAE. Nel 1990 Altman et al proposero criteri classificativi (18) per la diagnosi clinica di OA delle mani che enfatizza il valore dell'esame clinico ed in particolare del dolore dell'OA della mano.

Le articolazioni più interessate sono le IFD e meno frequentemente le IFP. Le dita più coinvolte sono la seconda e la terza, talvolta simmetricamente, seguono la quarta e la quinta (Figura 1). Non vi è generale consenso sull'interessamento della prima metacarpofalangea, riscontrata da Crain in almeno un terzo dei pazienti (11).

L'OAE può portare a deformità articolari che sono nella maggior parte dei casi indistinguibile da quelle della artrosi classica (non-OAE) e consistono in sublussazioni laterali e nodi di Heberden (IFD) e di Bouchard (IFP). Altre deformità quasi esclusive dell'OAE, come instabilità e anchilosi di IFD e IFP e raramente deformità ad “opera-glass” (occhialini da teatro) (9).

Raramente sono affette le grandi articolazioni come l'anca e la spalla e i piedi, con l'eccezione della prima metatarsofalangea che è spesso comunemente coinvolta.

Figura 1. Caso di paziente affetta da OAE.



Tabella 2. Principali caratteristiche cliniche dei pazienti con OAE e non-OAE (9).

<i>Caratteristica</i>	<i>OAE</i>	<i>Non-OAE</i>
Insorgenza	Frequentemente acuta	In molti casi moderata
Dolore	Frequentemente ricorrente e persistente	Presente all'esordio (1 anno), durata media 2-3 anni
Tumefazione	Frequentemente persistente	Presente all'esordio
Eritema	Freq, ricorrente durante le riacutizzazioni	Talvolta all'esordio
Calor	Freq, cronico, ricorrente	Frequente all'esordio
Nr di articolazioni affette	Spesso, più di una contemporaneamente	Tipo "monoartrite multipla"
Parestesie dei polpastrelli	Possibile	Rara
Rigidità mattutina < 30 min	Frequente	Frequente all'esordio
Nodularità delle IFP e delle IFD	Comune, ma in alcuni casi assenti	Comuni
Sublussazioni	Possibili	Possibili, ma meno frequenti in OAE
Instabilità	Possibile	Rara
Anchilosi	Possibile	rara

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

RADIOGRAFIA

Gli aspetti radiologici tipici dell'OAE sono dati da una combinazione di proliferazione ossea ed erosioni. Mentre la proliferazione ossea, l'osteofitosi è simile a quella dell'OA classica, le erosioni sono specifiche e caratterizzanti di questa forma. Si formano nella porzione centrale dell'articolazione accompagnate da una riduzione della rima articolare e determinano un "collasso" della superficie centrale dell'osso. Le lesioni tipiche osteoproduttive vengono definite "ad ali di gabbiano" e sono date di osteofitosi e sclerosi in falange distale e dalla presenza di aspetti erosivi nella falange prossimale dell'articolazione (32, 33). Caratteristica peculiare è l'aspetto "a dente di sega" che più frequentemente interessa le IFP e può evolvere in anchilosi (34).

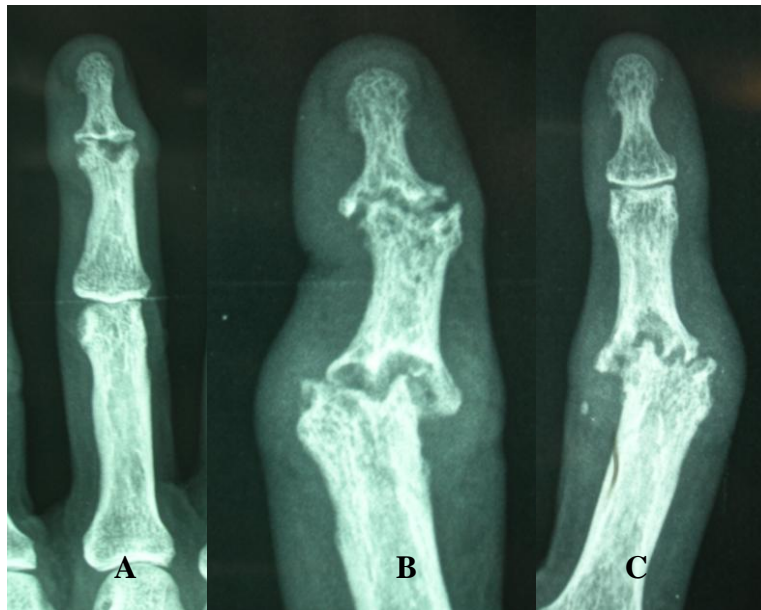
Per la valutazione della gravità della malattia e la previsione della progressione sono stati presi in considerazione alcuni metodi e tra questi quello proposto da Kellgren e Lawrence (35) che ha fornito la possibilità di valutare la gravità di malattia allo scopo di controllare il tipo di evoluzione e l'influenza dell'eventuale trattamento.

Successivamente Kallman et al. (36) hanno proposto un metodo capace di valutare gli osteofiti e la riduzione della rima sia separatamente che assieme. Un metodo simile è quello di Altman et al. (37-39) che considera come elementi più distintivi per una malattia più grave gli osteofiti, la riduzione della rima e le erosioni subcondrali, seguiti dalla sclerosi subcondrale e dalle sublussazioni.

Figura 2. Radiografia di paziente con OAE.



Figura 3. Particolari radiografici della Figura 3. A. Collasso centrale della IFD. B. Lesioni ad “ali di gabbiano” della IFD e IFP. C. Lesione a “dente di sega” della IFP.



SCINTIGRAFIA

Alcuni autori suggeriscono che l'uso della scintigrafia in OAE può essere un strumento utile per la valutazione dell'attività di malattia e per la previsione della progressione radiografica e clinica dell'artrosi con o senza erosioni (40). In alcuni casi, una positività può individuare un coinvolgimento subclinico. In uno studio recente, Filkova et al. (29) hanno valutato con questo metodo 52 pazienti con OAE e 29 pazienti con non-OAE. La conta totale di articolazioni della mano affette da infiammazione e rimodellamento osseo, valutando la fase di induzione e quella tardiva rispettivamente, è risultata significativamente più elevata nei pazienti con la forma erosiva. In uno studio condotto da Punzi et al. nel 2005, sebbene il numero di articolazioni attive alla scintigrafia fosse solo lievemente elevato e non significativo nell'OAE rispetto non-OAE, è stata evidenziata una correlazione con il dosaggio della PCR ultrasensibile (24).

In conclusione, sebbene tutti gli studi concordino sul più elevato score scintigrafico della forma erosiva rispetto alla non erosiva, essi non sono in grado di spiegare se le differenze riflettano il grado di infiammazione o le lesioni subcondrali o entrambe. Nella nostra esperienza, questa tecnica di immagine permette di mappare la localizzazione articolare che può essere d'aiuto nella diagnosi differenziale con altre patologie quali ad esempio l'artrite psoriasica.

ECOGRAFIA

Grassi et al. (41) per primi proposero l'ultrasonometria (US) con trasduttori ad alta frequenza per la valutazione dell'interessamento delle IFD in alcune patologie articolari, inclusa l'OAE. Attraverso questa tecnica, gli autori ottennero una accurata identificazione delle irregolarità dei profili ossei e dello spazio articolare, dei tessuti molli periarticolari e peritendinei, della regione ungueale e dei vasi sanguigni. Successivamente, Iagnocco et al. (42) esaminarono 110 pazienti con artrosi infiammatoria per valutare la capacità dell'ecografia di diagnosticare l'OAE. L'esame radiografico standard fu eseguito in tutti i pazienti; 22 risultarono affetti da OAE e 88 dalla classica OA sulla base del tipico pattern erosivo/non-erosivo. Le IFD e IFP di tutti i pazienti furono valutate ecograficamente e registrate tutte le irregolarità articolari della superficie ossea, osteofiti o erosioni centrali. Le erosioni centrali furono individuate in 16 dei 22 (72.7%) pazienti con OAE e in nessuno degli 88 pazienti non-OAE alla radiografia. La sensibilità e specificità della ecografia nell'individuare le erosioni centrali era 73% e 100%, rispettivamente, mostrando una buona concordanza con la radiografia standard (42).

Comunque, altri autori suggeriscono che le erosioni centrali osservate con l'ecografia, sebbene caratteristiche possano essere difficilmente evidenziabili nei casi in cui la malattia sia avanzata con marcata deformità articolare e marcata osteofitosi (43).

Al contrario, in un altro recente studio, Vlychou et al. (31) mostrarono come nei pazienti con OAE l'ecografia sia un tecnica affidabile e più sensibile della radiografia tradizionale nel documentare erosioni ed osteofiti. Inoltre, l'US mostrava alterazioni infiammatorie nelle piccole articolazioni delle mani nella maggior parte dei pazienti ove veniva valutata la presenza di erosioni, osteofiti, ispessimento sinoviale, versamento articolare e segnale powerdoppler (indicativo di alterata vascolarizzazione).

La spiegazione della precoce visualizzazione delle erosioni con l'US è duplice: l'US è in grado di analizzare l'articolazione su più piani, longitudinale e trasversale; e le erosioni anche molto piccole possono essere apprezzate più precocemente con l'US che con l'esame radiologico.

RISONANZA MAGNETICA

Pochi studi sono stati condotti sul valore della risonanza magnetica (RM) nella diagnostica della OAE e non-OAE. Alcuni di questi studi se confermati potrebbero fare cambiare l'atteggiamento diagnostico (44). Le erosioni centrali morfologicamente evidenziate con RM appaiono come aree di collasso sub condrale e atrofia da pressione. Le erosioni marginali appaiono simili a

quelle riscontrate nelle classiche artriti sieropositive e sieronegative e presentano ipertrofia della membrana sinoviale. Le erosioni centrali trovate sulle superfici ossee subcondrali mostrano il classico aspetto ad ali di gabbiano.

L'edema midollare è stato descritto adiacente alle aree di erosione ma anche in siti senza evidenza di erosione (44).

ASSORBIMETRIA RADIOGRAFICA DIGITALE

L'assorbimetria radiografica digitale (ARD) misura la densità minerale ossea delle falangi medie del secondo, terzo e quarto dito della mano non dominante con un sistema a raggi X con energia a singola emissione (60kV) per lo studio della mano è stato utilizzato uno strumento (Metriscan, Alara Metrica, Hayward, CA, USA). La densità viene valutata nelle tre falangi (2°, 3° e 4° dito) e la media viene espressa quale massa minerale/area. I *T-score* (numero di deviazioni standard rispetto al picco di massa ossea dei soggetti di pari sesso) sono attualmente espressi in base ai dati di riferimento della macchina. L'esposizione del paziente ai raggi X è inferiore a 0,012 μ Sv per ciascun esame. La precisione a breve termine riportata in letteratura è di circa 1,1%. (45).

INDAGINI DI LABORATORIO

Nonostante la sua aggressività, sia clinicamente che radiologica, l'OAE non ha finora dimostrato di essere associata ad alterazioni bioumorali, patognomoniche o meno, seguendo in questo particolare destino quanto accade nell'OA. In effetti, i più comuni marker di infiammazione disponibili per le malattie articolari, ovvero la proteina C reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione (VES), sono generalmente ritenuti poco utili nell'OA, comunemente classificata come una forma "non infiammatoria" (46) e vengono quindi presi in considerazione solo per esprimere l'attività di malattia nelle artropatie infiammatorie (47). Tuttavia recentemente la determinazione della PCR è stata proposta come indice marcatore di gravità di malattia nelle forme più comuni di OA dell'anca e ginocchio, attribuendo però più importanza alle valutazioni intrapaziente che a quelle in assoluto (48-50).

Nell'OAE, nei pochi lavori dedicati a questi aspetti, si è osservato un sia pur moderato aumento della VES e della PCR rispetto all'artrosi non-OAE. Inoltre il dosaggio della proteina C reattiva con metodica ultrasensibile presenta valori più elevati nei pazienti con OAE rispetto non-OAE e di correlare con l'attività di malattia (numero di articolazioni colpite) (24).

La glicoproteina-39 human cartilage, nota come YKL-40, viene sintetizzata principalmente dai sinoviociti e dai condrociti attivati (51,52) e si è visto che la concentrazione di YKL40 nell'artrite reumatoide e nell'OA grave risulta correlata con l'attività di malattia e con valori più elevati rispetto ai controlli (53-55).

Punzi et al. hanno inoltre dimostrato nell'OAE un incremento del recettore solubile dell'IL-2 (sIL-2), indice di attività linfocitaria (56). Quest'ultimo rilievo è interessante poiché suggerirebbe, in accordo con alcune segnalazioni un coinvolgimento autoimmunitario in questa particolare forma di OA. (57-59)

Recentemente specifici test ELISA messi a punto dal gruppo di Henrotin (60) consentono il dosaggio serico di Coll2-1, porzione N-terminale del collagene di tipo 2 e della sua forma azotata, Coll2-1NO₂. Coll2-1 and Coll2-1NO₂ sono significativamente elevati in pazienti con OA rispetto ai controlli di pari età. Inoltre, il rapporto Coll2-1NO₂/Coll2-1 sembra differenziare l'AR dall' OA. Elevati livelli di Coll2-1 e Coll2-1NO₂ nelle urine sembrano essere predittivi di progressione radiologica. Un altro marcatore di degradazione della cartilagine utilizzato dagli stessi autori è la Mieloperossidasi (MPO), un enzima specifico dei granuli azzurofilari dei neutrofili implicato nei processi ossidativi durante la fagocitosi, che promuove la distruzione della cartilagine. Nelle patologie contraddistinte da un'eccessiva reazione infiammatoria, MPO può essere rilasciato nello spazio extracellulare dove acquisisce caratteristiche citotossiche per le cellule e dove ossida tessuti e proteine, specialmente il collagene di tipo II, maggiore costituente della cartilagine articolare (61) Inoltre, per valori particolarmente elevati di Coll2-1NO₂ e MPO, vi è una correlazione tra queste due molecole e la durata di malattia; questo suggerisce che potrebbero da una parte essere considerate marcatori della forma erosiva, dall'altra essere un indicatore di andamento di malattia nel tempo.

IMMUNOGENETICA

Nell'ambito dei fattori predisponenti all'OA della mano, la componente genetica è sicuramente importante. Questa è stata evidenziata per la prima volta (62) nel 1940 da uno studio secondo il quale i noduli di Heberden erano 3 volte più frequenti nelle sorelle di donne affette da OA. Inoltre, è stato dimostrato che i fratelli gemelli monozigoti hanno una concordanza di frequenza di OA maggiore rispetto ai dizigoti (63). La componente ereditaria è comunque complessa e non segue un pattern di tipo mendeliano (22) .

Tra i possibili marcatori genetici ricercati, la mutazione nel cromosoma 12 del gene COL2A1, codificante per la molecola di protocollagene di tipo II, è ritenuta responsabile di una forma prematura di artrosi generalizzata, ma non si conosce il suo ruolo nell'OA della mano (64).

Uno studio recente ha mostrato l'associazione tra OAE e un polimorfismo della regione genomica codificante per l'IL-1beta in una popolazione caucasica, ipotizzando un ruolo dell'IL-1 nella patogenesi (22).

Diversi autori hanno cercato dei marcatori genetici nel cromosoma 6 nelle regioni corrispondenti all'HLA di classe I e classe II. Uno dei primi studi ha riscontrato una maggior frequenza dell'aplotipo HLA-A1B8 nei pazienti con OA della mano, risultato non confermato da altri autori (57).

Per quanto riguarda gli antigeni HLA di classe II, spesso coinvolti in malattie autoimmunitarie, alcuni studi hanno visto una correlazione con l'HLA-DR2 ma i risultati sono discordanti e non tengono conto della distinzione tra OEA e non-OAE (65, 66).

In uno studio condotto da Ramonda et al. (67) gli alleli statisticamente più frequenti nei pazienti con OAE rispetto non OAE risultarono A23, DRB*1 07 e soprattutto B44, mentre completamente assente risultò l'allele A8 indicandone un possibile ruolo protettivo. Purtroppo gli studi di immunogenetica sono molto complessi e richiederebbero un numero di pazienti molto più elevato per affermare con certezza l'associazione genetica con la patologia.

CLINIMETRIA E SCALE DI VALUTAZIONE RADIOLOGICA DELL'OAE

Nell'approccio al paziente con OAE la valutazione della attività e gravità della malattia ai fini prognostici, terapeutici e di studio, negli ultimi decenni si avvale di strumenti quali questionari, scale di valutazione per dolore, disabilità, qualità di vita e score radiologici.

La misurazione del dolore, sintomo principale dell'artrosi, rappresenta da sempre un gravoso problema poiché le percezioni dolorose sono gravate da profonde connotazioni emotive e non esiste una relazione psicofisica tra stimolo fisico ed intensità della percezione. Routinariamente utilizziamo la scala VAS (visual analogue scale) ovvero una scala continua, costituita da un segmento di retta (generalmente della lunghezza di 10 cm), alle cui estremità sono indicate le diciture "assenza di dolore" e "il più forte dolore immaginabile"(68).

Un altro strumento utile è l'SF-36, è un questionario multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 domini.

Ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche gravi da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane. (69,70).

Il questionario HAQ (Health Assessment Questionnaire) (esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente allo svolgimento di comuni attività quotidiane (71-73).

L'indice algofunzionale della mano di Dreiser consiste in un questionario in cui il soggetto deve rispondere a 10 quesiti che si riferiscono alla funzionalità della mano in attività della vita quotidiana (74).

La forza di presa misura della massima forza di presa effettuata mediante appositi strumenti.

L'Australian Canadian Osteoarthritis Hand Index (75) è un altro valido questionario di 15 domande suddivise in tre sezioni che esplora le dimensioni dolore, rigidità articolare e funzione della mano nelle attività quotidiane.

Sono stati proposti metodi di score radiografico allo scopo di individuare subset di pazienti e valutare la progressione radiologica dell'artrosi. Il primo metodo usato è la scala globale di Kellgren e Lawrence (1963)(35) che indica un grado da I a IV in cui le lesioni tipiche, quali gli osteofiti, la riduzione della rima articolare, la sclerosi e le cisti sub condrali, vengono valutate globalmente a livello delle articolazioni IFD, IFP e prima articolazione carpo-metacarpale. Nel 1989 Kallman (36) ha proposto un metodo che esita in un punteggio secondo uno scoring di gravità da 0 a 3, la presenza di osteofitosi e la riduzione dello spazio articolare, mentre per le altre lesioni quali la sclerosi sub condrale, il collasso centrale, le cisti sub condrali e le deformità articolari viene utilizzato uno score dicotomico: assente o presente. (Tabella 3) Lo score finale è dato dalla sommatoria dei singoli punteggi per ogni item.

Tabella 3. Criteri radiografici per l'osteoartrosi della mano (36).

Osteofiti	0 = nessuno 1 = piccoli 2 = moderati 3 = grave
Riduzione dello spazio articolare	0 = assente 1 = moderata 2 = marcata 3 = fusione
Sclerosi subcondrale	0 = assente 1 = presente
Cisti subcondrali	0 = assente 1 = presente
Deformità laterale (disassamento $\geq 15^\circ$)	0 = assente 1 = presente
Collasso corticale centrale	0 = assente 1 = presente
Erosioni	0 = assente 1 = presente

Nel 1995 Verbruggen propone due tipi di scoring per lo studio della progressione radiologica nel tempo: a) un metodo basato sulla valutazione delle lesioni anatomiche, quali gli osteofiti, le cisti sub condrali e lo spazio articolare a livello delle 8 IFD, delle 8 IFP e delle 8 MCF, secondo un punteggio di $\pm 0,5$ e $\pm 0,1$; b) l'altro metodo basato sul punteggio delle fasi anatomiche: N= normale, S= stazionario, J= completa perdita dello spazio articolare, E= cisti sub condrale con erosioni del piatto sub condrale e pseudo allargamento dello spazio articolare, R= rimodellamento osseo (76,77).

Recentemente l'ecografia delle articolazioni artrosiche ha acquisito importanza e sebbene ancora non esistano score condivisi, alcuni autori stanno cercando di delineare gradi di severità per parametri quali la presenza di versamento articolare, ispessimento sinoviale, restringimento

della rima articolare, osteofitosi e presenza del segnale power-doppler, che svela la presenza di flussi ematici a bassa velocità indici di flogosi attiva (42).

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare il rapporto tra AOE e densità minerale ossea nel sito di flogosi confrontando le caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche dell'OAE rispetto la forma non erosiva (non-OAE) ed una popolazione di soggetti sani.

Dal punto di vista laboratoristico l'attenzione è stata posta sulla valutazione delle concentrazioni di alcuni marcatori del collagene Coll1-2, Coll1-2 NO2 e MPO nei due gruppi di pazienti e correlati con gli indici di attività e gravità di malattia.

In secondo luogo, abbiamo voluto valutare la presenza di comorbidità in corso di OAE confrontata con non-OAE in riferimento alla popolazione sana. Particolare interesse è stato posto alla valutazione delle densità minerale ossea misurata tramite assorbimetria radiografica digitale delle falangi.

METODI

I pazienti che presentavano almeno 2 erosioni in corrispondenza delle articolazioni interfalangee erano inclusi nel gruppo OAE.

Per lo studio di questa patologia è stato possibile seguendo una coorte di 76 pazienti afferenti agli ambulatori di Reumatologia del Policlinico Universitario di Padova, 55 con diagnosi di OAE e 21 con non-OAE delle mani, posta sulla base dei criteri dell'ACR di Altman (18); venivano invece esclusi i pazienti che presentavano erosioni delle articolazioni metacarpali.

Durante le visite ambulatoriali programmate, veniva inoltre raccolta una anamnesi reumatologia per valutare l'esordio della malattia, la durata, il numero articolazioni colpite attive (NAAC), la rigidità mattutina, le caratteristiche del dolore e l'impotenza funzionale. Il dolore è stato valutato con scala VAS.

In tutti i pazienti sono stati eseguiti esami ematochimici: VES, PCR, emocromo, piastrine, transaminasi, gammaGT, fosfatasi alcalina, creatinina, esame urine, glicemia, acido urico, assetto lipidico, funzionalità tiroidea, marcatori epatite B e C, esami del metabolismo osseo (calcemia, calciuria nelle 24 ore, fosforemia, fosfaturia nelle 24 ore, paratormone, osteocalcina, 25OHvitamina D3), dosaggio di marcatori di turnover cartilagineo: epitopi di denaturazione del collagene di tipo II (Coll2-1) e la sua forma nativa azotata (Coll2-1NO₂) e un enzima di degradazione della matrice extracellulare cartilaginea (mieloperossidasi, MPO).

Veniva raccolta una accurata anamnesi con la finalità di individuare possibili fattori di rischio: familiarità per artrosi delle mani, età della menopausa, presenza di patologie cardiovascolari, dislipidemia, distiroidismo, obesità, diabete, ipertensione, osteoporosi, abitudini al fumo.

L'obesità è stata valutata calcolando l'Indice di Massa Corporea, IMC, o Body Massa Index, BMI, che corrisponde al rapporto tra peso espresso in chilogrammi e altezza, in metri al quadrato (= peso/altezza²).

Sono stati richiesti i seguenti esami strumentali: radiografie delle mani (eseguito score radiologico utilizzando la scala di Kallman (36), densitometria ossea vertebrale (L2-L4) e femorale attraverso assorbimetria a raggi x a doppia energia (DEXA) con strumento Hologic QDR 4500A.

È stata valutata la prevalenza BMD a livello delle falangi medie del secondo, terzo e quarto dito della mano non dominante utilizzando l'assorbimetria radiografica digitale (Metriscan Alara Metrica, Hayward, CA, USA), un sistema a raggi X con energia a singola emissione (60kV), nelle pazienti con OAE confrontata con pazienti affette da OA classica delle mani e una popolazione normale afferente all'Unità Operativa Semplice di Diagnosi Precoce, Prevenzione e Terapia delle Malattie Minerali e Metaboliche dell'Osso.

ANALISI STATISTICA

I risultati riferibili alle variabili continue sono espressi come media (\pm DS) e le frequenze sono espresse in percentuale. Per analizzare le differenze tra le variabili continue non parametriche nei due gruppi di pazienti (età, durata della malattia, NAAC, score radiologico, BMI, VAS, marcatori di turnover cartilagineo, BMD, T score, Z score) è stato utilizzato il test di Mann-Whitney, mentre per le correlazioni è stato utilizzato il test di Spearman.

Le frequenze sono state determinate con il test χ^2 (chi-quadrato) o il test esatto di Fisher nel caso di variabili non parametriche.

Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma SSPS (versione 14, SPSS Inc, Illinois, U.S.A).

RISULTATI

Le caratteristiche della popolazione studiata (pazienti con OAE e non-OAE) sono riportate nella Tabella 4. I due gruppi di soggetti studiati erano confrontabili per età (rispettivamente $62,69 \pm$

6,35 vs 62,66± 8,26, p=0,98). I pazienti differivano significativamente nell'OAE versus la non-OAE per quanto riguarda la durata di malattia (10,5±6,67 vs 7,47±5,36, p= 0,0096) e lo score radiologico (73,15±25,68 nell'OAE e 42,43±25,77 nella non-OAE, p= 0,00011). Tutti i soggetti apparivano normopeso secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) senza differenze statistiche.

La rigidità mattutina era per tutti i pazienti OAE e non-OAE assente o inferiore a 30 minuti.

L'intensità del dolore misurata con la scala VAS risultava sovrapponibile nei due gruppi senza differenze statisticamente significative.

Tutte le donne studiate erano di razza caucasica.

I principali dati di laboratorio (VES, PCR, emocromo, piastrine, transaminasi, GGT, fosfatasi alcalina, creatinina, esame urine, acido urico, esami del metabolismo osseo) sono risultati nei limiti della norma in entrambi i gruppi.

Tre pazienti, tutte femmine, con OAE avevano anticorpi positivi per epatite C senza evidenza di epatopatia correlata, mentre una sola paziente risultò positiva nel gruppo non-OAE.

Nei pazienti in studio i livelli sierici Coll2-1 e Coll2-1NO2 sono risultati più elevati senza una significatività statisticamente rilevabile nel gruppo OAE (105.18±51.34 e 0.32±0.51 nM rispettivamente) vs la non-OAE (112.42±56.42 e 0.22±0.14 nM, p= 0.996). Tuttavia, significativamente elevati risultavano i valori di MPO in OAE verso non-OAE (238.61±163.22 vs 180,15±116,9 ng/ml, p=0.043) (Tabella 5). Nessuna correlazione è stata evidenziata tra i biomarcatori e gli indici di attività e gravità di malattia (67).

Tabella 4. Caratteristiche della popolazione in studio.

	OAE	Non-OAE	p
Nr pazienti	55	21	
Età (anni)	62,69± 6,35	62,66± 8,26	0,98
M/F	7/55	0	
Durata della malattia (anni)	10,5±6,67	7,47±5,36	0,0096
Numero di erosioni	5,41±2,96	0	
NAAC	9,38±4,61	7,12±4,51	0,092
Score radiologico	73,15±25,68	42,43±25,77	0,000113
VAS	56,90±14,98	52,85±18,20	0,32
BMI	24,14±3,88	24,61±4,00	0,64

Tabella 5. Dosaggi serici di Coll2-1, Coll2-1NO2 e MPO in pazienti con OAE e non-OAE.

Markers cartilaginei	OAE	Non-OAE	P
Coll2-1	105,18±51,34	112,42±56,42	0.996
Coll2-1NO2 (nM)	0,32±0,51	0,22±0,14	0.067
MPO (ng/ml)	238,61±163,22	180,36±116,85	0.043

Tutti i pazienti sono stati valutati di comorbidità in funzione di possibili fattori predisponenti o aggravanti nei confronti della forma erosiva. Tutti i dati sono espressi in tabella 6.

Tabella 6. Caratteristiche di comorbidità nelle popolazioni studiate.

	OAE	Non-OAE	POPOLAZIONE ITALIANA GENERALE (*)	p
Numero di pazienti	55	21	59.715.627	
M/F	7/55	0/21	1/1	
familiarità	43(78,2%)	16 (76,1%)	75%	0,233
Fumatori	10 (20%) (tutte F)	5 (23,8%)	21,1%	0,581
Ex-fumatori	5 (9 %) (tutte F)	2 (9,5%)	9,8%	0,334
Iperensione	11 (20%)	5 (23,8%)	15-20,8%	0,224
ipercolesterolemia	21 (38,1%)	8 (38,1%)	25%	0,207
Cardiopatía ischemica	3 (5,4%)	1 (4,7%)	5-6%	0,429
distiroidismo	7 (12,7%)	3 (14,3%)	4,3-5,1%	0,282
Osteoporosi	11 (20%)	6 (28%)	23%	0,422
Diabete mellito	2 (3,6%)	1 (4,7%)	5-6,8%	0,443

*Dati provenienti da report ISTAT e V report Health Search database 2007-2008 dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale.

Le percentuali di prevalenza delle comorbidità esaminate nei due gruppi apparivano sovrapponibili alle percentuali riscontrate nella popolazione generale, non sono stati evidenziati particolari associazioni con noti fattori di rischio e malattie sistemiche e/o autoimmuni, come riportato in altre casistiche.

Una sottopopolazione di 20 pazienti consecutivi con OAE (età media: $60,76 \pm 5,39$ anni, range 49-76) e 21 pazienti con non-OAE insieme ad altri 31 con non-OAE (età media: $65,8 \pm 6,2$ anni, range 53-84) e 190 femmine (età media $67,8 \pm 7,73$, range 46-84), afferenti all'Unità Operativa Semplice di Diagnosi Precoce, Prevenzione e Terapia delle Malattie Minerali e Metaboliche dell'Osso, sono state sottoposte a ARD e DEXA vertebrale e femorale. Tutte le pazienti hanno rilasciato un consenso informato.

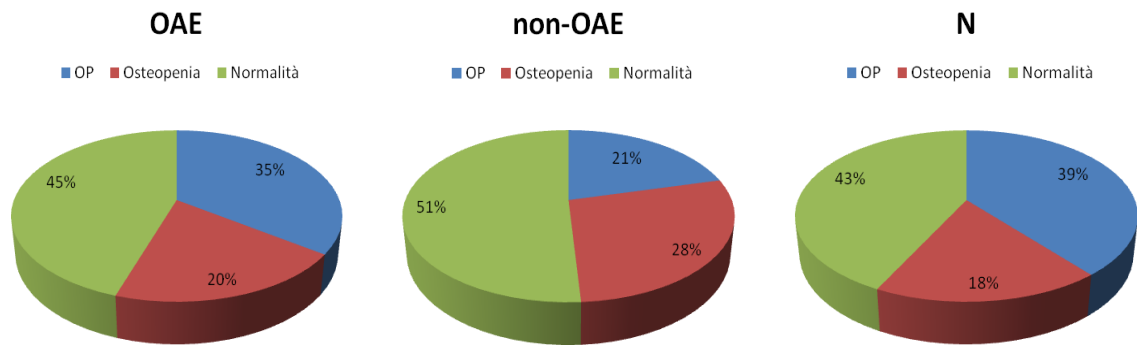
Utilizzando i criteri dell'OMS, l'osteopenia viene definita per valori di T score da -1 a $-2,49$ è stata riscontrata nel 35% dei pazienti con OAE, nel 21% non-OAE e nel 43% dei soggetti sani; mentre l'OP (T score: $-2,5$) era presente rispettivamente nel 20%, 28% e 20% (Figura 4). Le differenze percentuali tra OAE e non-OAE per OP sono risultate statisticamente significative ($p=0,03$).

La BMD delle falangi era più elevata nei pazienti con OAE rispetto ai non-OAE ($57,8$ vs $50,5$ gr/cm^2 ; $p=0,025$) e rispetto ai soggetti sani ($51,14 \pm 5,38$ gr/cm^2 , $p=0,0004$) (Figura 5). Al contrario i valori di T score in OAE e in non-OAE ($-0,372 \pm 4,12$ vs $-1,54 \pm 1,40$ rispettivamente, $p=0,081$) e Z score ($1,012 \pm 3,58$ vs $0,13 \pm 0,99$ rispettivamente, $p=0,116$) non risultavano statisticamente significativi. T score ($-1,38 \pm 1,29$) e Z score ($-0,07 \pm 0,84$) erano significativamente più elevate nei pazienti con OAE rispetto alla popolazione di soggetti sani (rispettivamente: $p=0,012$ e $p=0,0009$) (Figura 6). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra OA e soggetti sani (Tabella 7). Le correlazioni dei T score tra ARD e le BMD misurate con la DEXA non evidenzia significatività nell'OAE (0,840 rachide lombare, $-0,274$ femore totale e $0,005$ collo del femore); nell'OA le correlazioni sono risultate significative: $0,440$ con rachide lombare ($p=0,02$), $0,613$ con femore totale ($p < 0,0001$), $0,505$ con collo del femore ($p < 0,0001$) così come nella popolazione di soggetti sani ($0,544$ rachide lombare, $0,369$ femore totale e $0,377$ collo del femore) con $p < 0,0001$ in ciascun sito.

Tabella 7. Valori di BMD, T score e Z score misurati con ARD nei pazienti in studio.

ARD	OAE	OA	Sani	OAE vs OA	OAE vs Sani
BMD	$57,81 \pm 20,93$	$50,5 \pm 5,82$	$51,74 \pm 5,38$	$p=0,025$	$p=0,0004$
Tscore	$-0,372 \pm 4,12$	$-1,54 \pm 1,40$	$-1,38 \pm 1,29$	$p=0,081$	$p=0,012$
Zscore	$1,012 \pm 3,58$	$0,13 \pm 0,99$	$-0,07 \pm 0,84$	$p= 0,116$	$p=0,0009$

Figura 4. Prevalenza dell'osteopenia e osteoporosi nei tre gruppi.



P<0,05

Figura 5. BMD delle falangi nei tre gruppi.

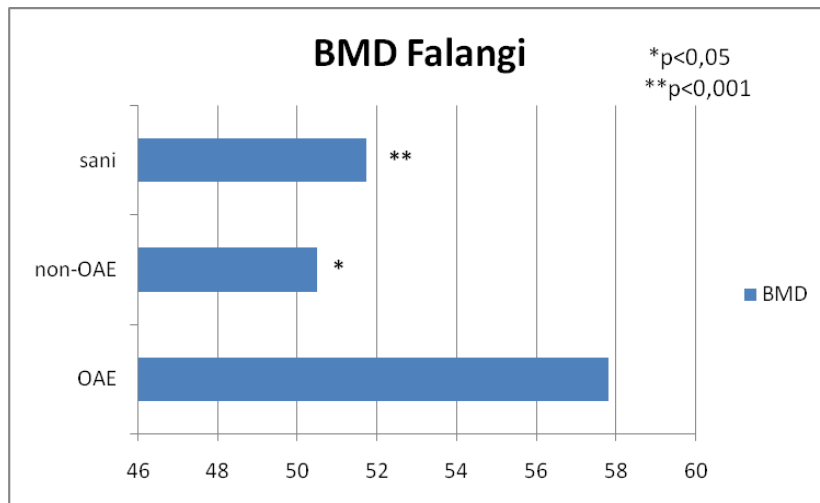


Figura 6. T score e Zscore nei tre gruppi.



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'OAE è caratterizzata da lesioni destruenti a carico delle articolazioni interessate che lasciano ipotizzare un ruolo fondamentale dell'infiammazione, come dimostrato dalla presenza di segni di flogosi nella membrana sinoviale in almeno il 50% dei pazienti con OA e dall'aumento delle citochine infiammatorie in tutti i tessuti articolari coinvolti dalla malattia, come la membrana sinoviale, la cartilagine, l'osso sub condrale (78-80). Nonostante questi dati, nella maggior parte dei pazienti, i marcatori della fase acuta nel siero sono normali e il numero di leucociti nel liquido sinoviale è compatibile con un liquido non o poco infiammatorio (81).

Gli studi di Henrotin et al. (60) hanno dimostrato l'aumento di marcatori di turnover della matrice cartilaginea, Coll1-2 e Coll1-2NO2 e MPO, anche nell'OA. Questi dati confermano la presenza di un processo infiammatorio alla base della perdita di matrice cartilaginea che inevitabilmente altera la biomeccanica articolare portando a collasso ed ispessimento delle trabecole dell'osso subcondrale sottostante.

Nei nostri pazienti l'aumento significativo di MPO nei pazienti con OAE rispetto al gruppo non-OAE avvalorava quanto riportato in letteratura. Infatti MPO, enzima ad attività proinfiammatoria e pro-ossidante, è già da tempo riconosciuto come responsabile di danno tissutale (82). Nel contesto delle malattie infiammatorie croniche articolari, MPO risulta legato alla spondiloartrite, all'artrite reumatoide e all'artrite cronica giovanile (83-86), dove correla con indici di infiammazione quali VES, PCR e leucocitosi.

Nessuna significatività è stata riscontrata tra gli altri esami di laboratorio nella popolazione in studio. Né sono state evidenziate differenze per quel che riguarda i fattori di rischio dell'OA come età, stress meccanici, sesso, razza, ereditarietà (spiccata familiarità ma non significativa la differenza fra i due gruppi), obesità, malattie metaboliche e infiammatorie.

Gli indicatori di malattia nei due gruppi OAE e non-OAE appaiono però interessanti. Infatti, la durata della malattia appare più lunga nei pazienti con OAE rispetto ai non-OAE, da qui si evince che l'età di insorgenza della malattia è più precoce nella forma erosiva, indicando anche una popolazione di pazienti che ricade nell'epoca premenopausale. Come già in altri studi, si ipotizza una compartecipazione ormonale (87).

Inoltre, le pazienti con OAE evidenziavano un maggiore impegno articolare (NAAC, $p=0,09$) ed ad un altamente significativo impegno radiologico (score radiologico), espressione di una malattia più grave e di un maggior danno radiologico. A questo proposito la perdita di massa ossea che deriverebbe dal danno tissutale cartilagineo non è ancora ben chiarito. Le misurazioni della massa ossea e quindi la prevalenza di osteoporosi e il suo rapporto con l'OA sono fonte di

dibattito da oltre 30 anni. Foss et al (88) per primi descrissero una associazione negativa tra artrosi dell'anca e osteoporosi del femore nel 1972. Dequeker et al (89) suggeriscono che soggetti con OA tendono a produrre livelli di fattori di crescita anabolici nei siti scheletrici e questo può contribuire all'aumento generalizzato della massa ossea. In tre studi longitudinali (90-92), non si riscontra alcuna correlazione tra OA delle mani e massa ossea dei siti appendicolari in femmine e maschi studiati. In alcuni studi trasversali, si riscontra un aumento della BMD della colonna vertebrale e del femore misurato con la DEXA in pazienti affetti da OA dell'anca e del ginocchio (93-95). Inoltre, paziente con OA del ginocchio hanno una aumentata BMD del radio distale quando comparati con pazienti con OA del ginocchio non radiograficamente evidente. I pazienti con OA della mano presentano invece una bassa densità ossea vertebrale e femorale rispetto ai pazienti di controllo senza OA (26,96,97). Inoltre, recenti studi mostrano che pazienti con OA della mano documentata radiologicamente hanno una bassa massa ossea e un aumentato rischio di OP delle ossa periferiche se comparato con soggetti sani e con pazienti con OA della mano senza alterazioni radiologiche (98-100). I fattori di rischio correlati alla bassa massa ossea o all'OP nei pazienti con OA della mano non sono ben definiti. Alcuni studi individuano quali fattori clinici predisponenti la perdita di massa ossea: lo specifico interessamento articolare della mano, la gravità radiologica determinata con la scala di Kallmann, l'indice Australiano-Canadese per l'artrosi della mano (AUSCAN), l'età, e la BMI (91,98,100).

Nella nostra casistica abbiamo cercato possibili correlazioni tra flogosi, sito di infiammazione e BMD in tale sede attraverso l'ADR. La BMD a livello della mano non dominante, comunque affetta da OAE, era più elevata rispetto ai pazienti con non-OAE, ma il confronto tra Tscore e Zscore, che si riferiscono alla popolazione generale adulta giovane e di pari età, non risultava significativo. Gli studi di correlazione individuano per l'OA e per i soggetti sani una correlazione significativamente positiva tra BMD delle falangi e BMD lombare e femorale (totale e collo) mentre per l'OAE la tendenza è inversa o quasi prossima allo zero tra massa ossea delle falangi e del femore totale e collo. Questi dati lasciano intravedere una possibile differenza nel comportamento delle due forme OA e un'ulteriore conferma della peculiarità della forma erosiva.

Purtroppo la relativa rarità della patologia limita la numerosità del campione e la potenza degli studi.

Concludendo, l'OAE pur rappresentando una forma più aggressiva di malattia sia per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e i riscontri radiologici, non ha permesso di evidenziare dal

punto di vista laboratoristico alcun indice di attività che potesse differenziarla dalla OA classica. Nonostante il riscontro di un aumento della MPO espressione di danno cartilagineo, ciò che risulta interessante è l'evidenza inversa tra danno cartilagineo ed densità di massa ossea a livello del sito di infiammazione. Questo potrebbe indicare uno sbilanciamento a favore dei processi osteoproduttivi così come suggerito dalla letteratura (89).

BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L: Artrosi della mano. In: Malattie reumatiche. Todesco S, Gambari PF eds *McGraw-Hill* Publ, 2002, pp. 378-381
2. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650
3. Oettmeier R, Abuontroth K, Oettmeier S. Analysis of the tide mark on human femoral heads. Tide mark changes in osteoarthritis: a histological and histomorphometric study in non decalcified preparations. *Acta Morphol Hung* 1989;37:169-180
4. Mansell JP, Tarlton JF, Bailey AJ. Biochemical evidence for altered subchondral bone collagen metabolism in osteoarthritis of the hip. *Br J Rheum* 1997;36:16-19
5. Mansell JP, Bailey AJ. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis of the hip. *J Clin Invest* 1998;101:1596-1603
6. Garnerio P, Piperno M, Gineyts E, Christagau S, Delmas PD, Vognon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relation with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60:619-626
7. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631-58
8. Belhorn LR, Hess EV. Erosive osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22: 298-306
9. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;5:739-58
10. Kellgren JH, Moore R. Generalised osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J.* 1952;1:181-7
11. Crain DC, Washington DC. Interphalangeal osteoarthritis characterised by painful, inflammatory episodes resulting in deformity of the proximal and distal articulations. *J Am Med Assoc* 1961;175:1049-53

12. Peter JB, Pearson CM, Marmor L. Erosive osteoarthritis of the hands. *Arthritis Rheum* 1966;9:365–88
13. Ehrlich GE. Inflammatory osteoarthritis. I. The clinical syndrome. *J Chronic Dis* 1972;25:317–28
14. Ehrlich GE. Osteoarthritis beginning with inflammation. Definitions and correlations. *J Am Med Assoc* 1975;232:157–9
15. Patrick M, Aldridge S, Hamilton E, Manhire A, Doherty M. A controlled study of hand function in nodal and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1989 Dec;48(12):978-82
16. Cobby M, Cushnaghan J, Creamer P, et al. Erosive osteoarthritis: is it a separate disease entity? *Clin Radiol* 1990;42:258–63
17. Cavasin F, Punzi L, Ramonda R, Pianon M, Oliviero F, Sfriso P, Todesco S. Prevalence of erosive osteoarthritis of the hand in a population from Venetian Area. *Reumatismo* 2004;56(1):46-50
18. Altman RD, Alarcon G, Appelrough D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601–1610
19. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):739-58
20. Saviola G, Santoro L. Clodronate in erosive osteoarthrosis of the hand: efficacy for pain and function recovery. *G Ital Med Lav Ergon* 2000;22(4):328-31
21. Fioravanti A, Tofi C, Cerase A, Priolo F, Marcolongo R. Capillaroscopic findings in erosive and nodal osteoarthritis of the hands. *Clin Rheumatol* 2001;20(3):174-6
22. Stern AG, de Carvalho MR, Buck GA, Adler RA, Rao TP, Disler D, Moxley G; I-NODAL Network. Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(6):394-402
23. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Punzi L, Meliconi R. Analysis of cartilage biomarkers in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(10):843-5
24. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M, Plebani M, Podswiadek M, Todesco S. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):955-7
25. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Facchini A, Meliconi R. Elevated serum levels of soluble interleukin-4 receptor in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):717-9

26. Zoli A, Lizzio MM, Capuano A, Massafra U, Barini A, Ferraccioli G. Osteoporosis and bone metabolism in postmenopausal women with osteoarthritis of the hand. *Menopause*. 2006;13(3):462-6
27. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, Chung L, Kelman A, Hillygus J, Genovese MC. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1323-7
28. Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, Galeazzi M. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2009;29(8):961-5
29. Filková M, Senolt L, Braun M, Hulejová H, Pavelková A, Sléglová O, Kupka K, Gatterová J, Pavelka K. Serum hyaluronic acid as a potential marker with a predictive value for further radiographic progression of hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(12):1615-9
30. Bacconnier L, Jorgensen C, Fabre S. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1078-9
31. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(10):1283-7
32. Martel W, Stuck KJ, Dworin AM: Erosive osteoarthritis and psoriatic arthritis: a radiological comparison in the hand, wrist and foot. *American Journal of Roentgenology* 1980; 134: 125-135
33. Scutellari PN, Orzincolo C: Erosive arthrosis of the hand. Criteria of the differential diagnosis. *Radiologia medica Torino* 1985; 71: 292-20
34. Delcambre B, Bera-Louville A, Guyot-Drouot MH: Arthrose des doigts et rhizarthrose. *Rev Rhum (Ed Fr)* 2001; 68: 339-47
35. Kellgren JH, Lawrence JS: The epidemiology of chronic rheumatism. In: Atlas of Standard Radiographs. *Blackwell Publ, Oxford*, 1963
36. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW Jr, Hochberg MC, Tobin JD: New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand: reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1584-91
37. Altman RD, Fries JF, Bloch DA, Carstens J, Cooke TD, Genant H, et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1214-25
38. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, Wolfe F, Lequesne M: Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995; 3 (suppl A): 3-70

39. Altman RD, Gold ME. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15, A1-56
40. Olejarova M, Kupka K, Pavelka K, et al. Comparison of clinical, laboratory, radiographic, and scintigraphic findings in erosive and non-erosive hand osteoarthritis. Results of a two-year study. *Joint Bone Spine* 2000;67:107–12
41. Grassi W, Filippucci E, Farina A, et al. Sonographic imaging of the distal phalanx. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:379–84
42. Iagnocco A, Filippucci E, Ossandon A, et al. High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2381–3
43. Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, et al. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1116-20
44. Grainger AJ, Farrant JM, O'Connor PJ, et al. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol* 2007;36:737–45
45. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporosis Int.* 2005;16(1):93-100
46. Altman RD, Lozada CJ: Laboratory findings in osteoarthritis. In: Osteoarthritis. Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM eds, Saunders Publ, Philadelphia, 2001, pp 273-291
47. Simmons DPM: Disease assessment indices: activity, damage and severity. *Clin Rheumatol* 1995; 9: 267-85
48. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR: Low level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 723-7
49. Wolfe F. The C-reactive protein but not erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol* 1997; 24: 1486-8
50. Sowers MF, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 595-601

51. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-10
52. Nyirkos P, Golds EE. Human synovial cells secrete a 39kDa protein similar to a bovine mammary protein expressed during the non-lactating period. *Biochem J* 1990; 268: 265-8
53. Vos K, Steenbakkers P, Miltenburg AMM, Bos E, van den Heuvel MW, van Hogezaand RA, de Vries RRP, Breedveld FC, Boots AMH. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 544-8
54. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. The distribution of YKL-40 in osteoarthritic and normal human cartilage. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 171-9
55. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 949-55
56. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Michelotto M, Todesco S. Soluble interleukin-2 receptors and the treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1477-8
57. Pattrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M. HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 470-5
58. Ramonda R, Punzi L, Businaro A, Musacchio E, Schiavon F, Podswiadek M. Immunogenetic aspects of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 57
59. Egger P, Cooper C, Hart DJ, Doyle DV, Coggon D, Spector TD: Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1509-13
60. Henrotin Y, Deberg M, Dubuc JE, Quettier E, Christgau S, Reginster JY. Type II collagen peptides for measuring cartilage degradation. *Biorheology* 2004;41:543-7.
61. M Deberg et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2008;67:168–174
62. Stecher RM. Heberden's nodes. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Science* 1941; 201: 801-5
63. Cicuttini FM, Spector TD. Genetics of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 665-7

64. Priestley L, Fergusson C, Ogilvie D, Wordsworth P, Smith R, Patrick M. A limited association of generalized osteoarthritis with alleles at the type II collagen locus:COL2A1. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 272-5
65. Riyazi N, Spee J, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, de Vries RRP, Dekker FW, Kloppenburg M. HLA class II is associated with distal interphalangeal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 227-230
66. Moos V, Menard J, Sieper J, Sparmann M, Muller B: Association of HLA-DRB1*02 with osteoarthritis in a cohort of 106 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 666-669
67. Ramonda R, Frigato M, Henrotin Y, Campana C, Deberg M, Bosseloir A, Frallonardo P, Valvason C, Punzi L. Biomarkers and HLA typing in erosive e non erosive osteoarthritis of the hands. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):473
68. Salaffi F, Carotti M: artrosi. In: Scale di valutazione e malattie muscolo-scheletriche. Salaffi F, Carotti M. eds Mattioli Publ, 2005, pp
69. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83
70. Apolone G, Mosconi P. Come usare il questionario sullo stato di salute SF-36 (versione italiana). Progetto IQOLA. Istituto di Ricerche Farmaceutiche "Mario Negri", 1996
71. Fries JF, Spitz P, Kraines RG. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45
72. Ranza R, Marchesoni A, Calori G et al. The italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-88
73. Salaffi F, Carotti M, Cervini C. Health Assessment Questionnaire: la versione italiana di uno strumento di valutazione della qualità della vita nel paziente con artrite reumatoide. *Adria Med* 1997; 19: 5-11
74. Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Grouin JM. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62(6 Suppl 1):43S-53S
75. Bellamy N, Campbell J, Haraoui B, Buchbinder R, Hobby R, Roth JH and MacDermid JC. Dimensionality and clinical importance of pain and disability in hand osteoarthritis: Development of the Australian/Canadian (AUSCAN) Osteoarthritis Hand Index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10:855-862
76. Verbruggen G, Veys EM. Numerical scoring systems for the progression of osteoarthritis of the finger joints. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62(6 Suppl 1):27S-32S

77. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002;21(3):231-43
78. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237-47
79. Goldring MB, Goldring SR. *Osteoarthritis*. *J Cell Physiol* 2007;213:626-34
80. Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:364-72
81. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:279-309
82. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage by myeloperoxidase in atherosclerosis and other inflammatory disorders. *J Lab Clin Med* 1999;133:321-5
83. Yazici C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1235-9
84. Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Bertè F. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20:69-80
85. Lotito AP, Muscará MN, Kiss MH, Teixeira SA, Novaes GS, Laurindo IM, *et al*. Nitric oxide-derived species in synovial fluid from patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(5):992-7
86. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kilic E, Ates F, Karakukcu C, *et al* Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2006;24:307-11
87. Ramonda R, Punzi L, Oliviero F, Zucchetta P, Stramare R, Zaninotto M, Salvati GP; Todesco S. Comparison between clinical and radiographic findings of pre or post-menopausal onset erosive osteoarthritis of the hands. *Ann Rheum Dis*, 2002;61(suppl 1):132
88. Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthrosis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis* 1972;31:259-64
89. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Oct;15(5):426-39

90. Hochberg M, Lethbridge-Cejku M, Plato C, Wigley F, Tobin J. Factors associated with osteoarthritis of the hands males; data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 2001;134:1121-1127
91. Hochberg M, Lethbridge-Cejku M, Scott W, Plato C, Tobin J. Appendicular bone mass and osteoarthritis of the hands in women; data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 2001;18:1218-1222
92. Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis; Results from the population study of the 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 1991;18:1218-1222
93. Stewart A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(5):464-7.
94. Hart DJ, Cronin C, Daniels M et al The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:92–99
95. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women. *J Rheumatol* 2000;27:1032–1037
96. Sowers M, Lachance L, Jamadar D et al. The association of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum* 1999;42:483–489
97. Schneider DL, Barrett-Connor E, Morton DJ et al- Bone mineral density and clinical hand osteoarthritis in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2002; 29:1467–1
98. El-Sherif HE, Kamal R, Moawyah O. Hand osteoarthritis and bone mineral density in postmenopausal women; clinical relevance to hand function, pain and disability. *Osteoarthritis Cartil* 2008;16:12–17
99. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartil* 2004;12(Suppl A):S45–S48
100. Haara MM, Arokoski JP, Kröger H et al. Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1549–1554

RINGRAZIAMENTI

Come Dio ha voluto, a conclusione del mio percorso universitario, desidero rivolgere un pensiero di gratitudine a tutti coloro che hanno contribuito alla stesura della mia tesi di dottorato.

Ringrazio particolarmente il Prof. Leonardo Punzi che mi ha accolta nella Cattedra di Reumatologia di Padova e che mi onora in veste di supervisore della mia tesi.

Ringrazio ancora le Dottoresse Carla Campana, Paola Frallonardo, Chiara Valvason, Estella Musacchio, Maria Rosa Orlando e il Dottor Leonardo Sartori per la loro disponibilità e cortesia.

Un ringraziamento speciale va alla Dottoressa Roberta Ramonda che con la sua gentilezza e professionalità ha dato un prezioso contributo alla stesura della mia tesi.

Dedico la mia tesi al mio fidanzato e futuro marito, Marco.

I miei genitori e mio fratello sono sempre nel mio cuore.