



Accademia Italiana Medici Specializzandi

RE

Manuale di

REUMATOLOGIA



10^ª EDIZIONE

SSM 2024

www.accademiamedici.it

Manuale di Reumatologia
Decima edizione - Concorso Nazionale SSM 2024

ISBN

9788833412269

DEPOSITO LEGALE

Come per Legge

ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR, S.L.

www.academiamir.com

info@academiamir.com

ACCADEMIA ITALIANA MEDICI SPECIALIZZANDI S.R.L.

Via Ettore Carafa, 57

70124 - Bari (Ba) - Italia

P.IVA: 07625410720

www.accademiamedici.it

GRAFICA, IMPAGINAZIONE ED ILLUSTRAZIONI

Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E., Marika Perazzetti

STAMPA

Finito di stampare ad Ottobre 2023 da Imedisa

È vietata qualsiasi riproduzione, anche parziale, di quest'opera.
Qualsiasi copia o riproduzione effettuata con qualsiasi procedimento (fotografia, microfilm, nastro magnetico, disco o altro) costituisce una contraffazione passibile delle pene previste dalla legge sulla tutela dei diritti d'autore.

La protezione dei diritti d'autore si estende sia ai contenuti redazionali della pubblicazione sia alla grafica, alle illustrazioni ed alle fotografie della stessa: ne è, pertanto, vietata la riproduzione totale o parziale senza il consenso del titolare dei diritti d'autore.

La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm, i film, le fotocopie, etc.), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i paesi.



Questo manuale è stato stampato con carta ecologica, sostenibile e senza cloro, ed è stato certificato secondo gli standard di FSC (Forest Stewardship Council).



RE

REUMATOLOGIA



RE REUMATOLOGIA

AUTORI

Direzione editoriale

MANCINI ANTONIO (87)
MAGGIORE MARIA ELENA (87)
MELE ALFONSO (25)
MASTROLEO FEDERICO (21)

Autori

MARINO ANNALISA (42)
IANNONE CLAUDIA (47)
FAVRETTI MARTINA (55)
RINDONE ANDREA (47)
CAVALLI SILVIA (47)
MASTROLEO FEDERICO (21)
GUIDA ILARIA (64)

Relazione generale degli autori

Abbenante Diego (53)	Coltorti Andrea (45)	Germano Francesco (74)	Marino Annalisa (42)	Rindone Andrea (47)
Aguzzi Alberto (89)	Condello Francesco (9)	Giotta Massimo (69)	Martinelli Canio (34)	Romano Claudia (57)
Airola Carlo (70)	Conte Ennio (49)	Girardi Antonia (22)	Mastroleo Federico (21)	Romozzi Marina (56)
Andresciani Flavio (83)	Crapisi Angelo (8)	Giurazza Roberto (2)	Meccia Donato Vito (58)	Rotundo Fioramante Lello (44)
Angelotti Giustina (64)	De Francesco Luca (12)	Grosso Antonio (86)	Mele Alfonso (25)	Santalucia Roberto (23)
Anzivino Roberta (77)	Del Bono Chiara (31)	Guida Ilaria (59)	Meschi Claudia (79)	Sarli Walter Maria (78)
Arcidiacono Maria Grazia (64)	Di Domenico Pasquale (41)	Iacono Elisa (35)	Nasillo Vincenzo (65)	Scalia Giovanni (44)
Baratto Luigi (72)	Diana Alfredo (3)	Iannone Claudia (47)	Nocilla Federica (67)	Scalia Lorenzo (61)
Barchi Alberto (40)	Egididi Silvia (17)	Intonti Chiara (13)	Novarese Cristina (51)	Scalvini Davide (88)
Barillà Giovanni (81)	Facco Matteo (5)	Lavorgna Mariarosaria (66)	Orlandi Riccardo (48)	Sciancalepore Pasqua Irene (38)
Bertolotti Lorenzo (84)	Faggian Guido (85)	Leonardi Giuseppe (39)	Paccione Andrea (60)	Scrima Ottavio (18)
Bertuglia Giuseppe (28)	Favretti Martina (55)	Libretti Alessandro (7)	Paturelli Marta (20)	Stella Leonardo (70)
Binello Nicolò (90)	Ferrante Bannera Anna (44)	Loi Federico (29)	Pecoraro Alessio (86)	Tramontana Filippo (32)
Bonizzoni Matteo Aldo (10)	Filippello Giulia (52)	Lovisolo Stefano (26)	Pelaia Corrado (44)	Tropea Francesco Giuseppe (44)
Cascella Raffaella (80)	Filippi Nicola (27)	Macellaro Monica (46)	Petrella Giacomo (73)	Trovato Federica (54)
Causio Francesco Andrea (36)	Filomia Simone (12)	Maggiore Maria Elena (87)	Petrone Paolo (15)	Vagelli Filippo (6)
Cavalli Silvia (47)	Fimiano Federica (19)	Magnaterra Elisabetta (14)	Pigoni Alessandro (82)	Venuti Francesco (91)
Celsa Ciro (68)	Fioccola Antonio (4)	Malvaso Antonio (11)	Pilla Laura (78)	Vergara Andrea (62)
Ceraso Alessia (92)	Fischetti Giuseppe (63)	Mancini Antonio (87)	Pinelli Matteo (50)	Vitale Carolina (71)
Cerchione Claudio (24)	Forlani Davide (1)	Mancini Giuseppina (30)	Porro Giuseppe (76)	Vodola Emanuele (16)
Coco Salvatore (43)	Garbaro Francesco Manlio (75)	Mariani Alessandro (33)	Priano Andrea (37)	

- (1) Alma Mater Studiorum - Università di Bologna CSM Borgo-Reno, Bologna. IT
- (2) AO dei Colli - Ospedale Monaldi-Catugno, Napoli AOU "Luigi Vanvitelli", Napoli, Napoli. IT
- (3) AOU Federico II, Napoli. IT
- (4) AOUC Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze. IT
- (5) Azienda Ospedale-Università degli Studi di Padova, Padova. IT
- (6) Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa. IT
- (7) Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara. IT
- (8) Azienda USL di Piacenza, Piacenza. IT
- (9) Cardio Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano. IT
- (10) Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano. IT
- (11) Department of Brain and Behavioral Sciences, IRCCS Fondazione "C. Mondino" - Istituto Neurologico Nazionale, Pavia. IT
- (12) Department of Cardiovascular and Pulmonary Sciences, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. IT
- (13) Department of Clinical, Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Università La Sapienza di Roma, Roma. IT
- (14) Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Dermatologia, Università di Firenze, Firenze. IT
- (15) Direzione Generale, ASL BA, Bari. IT
- (16) Endocrinologia e malattie del metabolismo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma. IT
- (17) Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma. IT
- (18) Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS - UCSC, Roma. IT
- (19) Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università di Torino, Torino. IT
- (20) Gastroenterologo
- (21) IEO - Istituto Europeo di Oncologia, Milano. IT
- (22) Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano. IT
- (23) Istituto Europeo di Oncologia, Milano. IT
- (24) Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST IRCCS, Meldola. IT
- (25) OMCeO Cosenza, Cosenza. IT
- (26) Ospedale Civile SS Antonio e Margherita, Tortona. IT
- (27) Ospedale di Belcolle, Viterbo. IT
- (28) Ospedale Molinette Torino, Torino. IT
- (29) Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna. IT
- (30) Pediatra ASL Barletta-Andria-Trani. IT
- (31) Policlinico "S. Orsola", Bologna. IT
- (32) Policlinico Paolo Giaccone, Palermo. IT
- (33) Policlinico Umberto I di Roma, Roma. IT
- (34) Policlinico Universitario G. Martino, Messina. IT
- (35) Policlinico Universitario, Catania. IT
- (36) Sezione di Igiene Generale e Applicata, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. IT
- (37) U.O. Clinica Dermatologica, Università di Genova, Genova. IT
- (38) U.O. Foniatria e Riabilitazione dei disturbi della Comunicazione, ASL Lecce, Lecce. IT
- (39) U.O.C. Nefrologia e Dialisi ASL Brindisi, Brindisi. IT
- (40) Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva-IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Università Vita e Salute San Raffaele, Milano. IT
- (41) Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno, Salerno. IT
- (42) Università Campus Biomedico di Roma, Roma. IT
- (43) Università degli Studi di Catania, Catania. IT
- (44) Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro. IT
- (45) Università degli Studi di Messina - Policlinico Gaetano Martino, Messina. IT
- (46) Università degli Studi di Milano - Ospedale Luigi Sacco, Milano. IT
- (47) Università degli Studi di Milano, Medicina e Chirurgia -ASST Gaetano Pini-CTO, UOC di Reumatologia, Milano. IT
- (48) Università degli Studi di Milano, Milano. IT
- (49) Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli. IT
- (50) Università degli Studi di Siena, Siena. IT
- (51) Università degli Studi di Torino - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino. IT
- (52) Università di Catania, Catania. IT
- (53) UOC Dermatologia Ravenna-Lugo-Faenza, AUSL della Romagna, Rimini. IT
- (54) UOC Dermatologia, Università La Sapienza di Roma, Roma. IT
- (55) UOC di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma. IT
- (56) UOC Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma - Dipartimento Universitario di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. IT
- (57) UOC Pneumologia clinica e interventistica, AOU Sassari, Sassari. IT
- (58) UOSD Radiologia vascolare ed interventistica, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno. IT
- (59) Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari. IT
- (60) Division of Cardiology, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Giovanni Pascale" IRCCS, Napoli. IT
- (61) Centro Alte Specialità e Trapianti (CAST), Divisione di Cardiologia, Policlinico Universitario G. Rodolico - S. Marco, Catania. IT
- (62) Cardiologia Clinica Universitaria, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Caserta. IT
- (63) Department of Emergency and Organ Transplants Cardiac Surgery Unit, University of Bari Medical School, Bari. IT
- (64) Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari. IT
- (65) Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena, Modena. IT
- (66) Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli. IT
- (67) Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo Dipartimento Medico Generale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona. IT
- (68) Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE),
- Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche (DICHIRONS) Università di Palermo, Palermo. IT
- (69) Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari. IT
- (70) Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, Roma. IT
- (71) Medicina Interna Dipartimento di Scienze Mediche Policlinico Tor Vergata Roma, Roma. IT
- (72) UOC Neurologia e Stroke Unit Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli. IT
- (73) UOC Neurochirurgia - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Università degli Studi di Milano, Milano. IT
- (74) Department of Neurology IRCCS Policlinico San Martino, Genova. IT
- (75) Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano. IT
- (76) U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale V. Fazzi, Lecce. IT
- (77) U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari. IT
- (78) Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, Firenze. IT
- (79) Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana - UO Pneumologia, Pisa. IT
- (80) Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Cattolica Nostra Signora del Buon Consiglio, Tirana. AL
- (81) Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese di Santa Maria alle Scotte, Siena. IT
- (82) Department of neurosciences and mental health, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. IT
- (83) UOC Radiologia diagnostica e interventistica Ospedale S.M. Goretti, Latina. IT
- (84) UOC Radiologia, Dipartimento Diagnostico AOU di Parma, Parma. IT
- (85) UOC Diagnostica per immagini e Radioterapia AOU "Federico II", Napoli. IT
- (86) Ospedale Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze. IT
- (87) Department of Interdisciplinary Medicine (D.I.M.), Università di Bari Aldo Moro, Bari. IT
- (88) S.C. Gastroenterologia - Endoscopia Digestiva, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Università degli Studi di Pavia, Pavia. IT
- (89) IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna. IT
- (90) High Impact Epidemics Unit Health Emergencies Programme World Health Organization, Geneva, CH. *Institutional affiliation is provided for identification purpose only and does not constitute institutional endorsement. Any views and opinions expressed are personal and belong solely to the individual and do not represent any people, institutions or organizations that the individual may be associated with in a personal or professional capacity unless explicitly stated.
- (91) Unità di Malattie Infettive Dipartimento di Scienze Mediche Ospedale Amedeo Savoia Università di Torino, Torino. IT
- (92) Struttura ó ASP, Palermo. IT

IT=Italia / CH= Svizzera / AL=Albania

CAPITOLO 1	INTRODUZIONE	9
1.1.	Diagnosi differenziale dei disturbi muscolo-scheletrici	12
CAPITOLO 2	ARTRITI DA MICROCRISTALLI	13
2.1.	Iperuricemia e gotta.....	13
2.2.	Classificazione delle iperuricemie	13
2.3.	Caratteristiche cliniche	14
2.4.	Reni e gotta	15
2.5.	Diagnosi.....	15
2.6.	Trattamento	16
2.7.	Artrite da deposito di cristalli di CPPD (calcium pyrophosphate dihydrate)	17
2.8.	Artropatia da idrossiapatite calcica	18
2.9.	Cristalli di ossalato di calcio	18
CAPITOLO 3	VASCULITI	20
3.1.	Poliarterite nodosa.....	21
3.2.	Vasculiti ANCA-associate	23
3.2.1.	Poliangioite microscopica (MPA).....	23
3.2.2.	Granulomatosi eosinofila con poliangioite (sindrome di Churg-Strauss).....	23
3.2.3.	Granulomatosi con poliangioite (granulomatosi di Wegener)	24
3.3.	Arterite temporale o a cellule giganti o malattia di Horton	25
3.4.	Arterite di Takayasu	27
3.5.	Vasculiti dei piccoli vasi mediate da immunocomplessi	28
3.6.	Sindrome di Behçet	30
3.7.	Malattia di Buerger o tromboangioite obliterante	32
3.8.	Malattia di Kawasaki.....	32
3.9.	Altre vasculiti	32
CAPITOLO 4	ARTRITE REUMATOIDE	33
4.1.	Trattamento dell'artrite reumatoide	37
4.2.	Evoluzione e prognosi.....	38
CAPITOLO 5	ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE E MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO	40
5.1.	Artrite idiopatica giovanile (AIG).....	40
5.2.	Malattia di Still dell'adulto	42
CAPITOLO 6	LUPUS ERETEMATOSO SISTEMICO	43
6.1.	Sindrome antifosfolipidica (APS).....	48
CAPITOLO 7	SPONDILOARTROPATIE SIERONEGATIVE	51
7.1.	Spondilite anchilosante.....	51
7.2.	Artrite reattiva (sindrome di Reiter)	55
7.3.	Artrite psoriasica	57
7.4.	Artriti associate a MICI (enteropatiche).....	58
CAPITOLO 8	MALATTIE METABOLICHE OSSEE	60
CAPITOLO 9	SCLEROSI SISTEMICA	61
9.1.	Sindromi sclerodermiformi	65
CAPITOLO 10	CONNETTIVITE MISTA	67
CAPITOLO 11	ARTRITI SETTICHE	68
11.1.	Artriti non gonococciche.....	68
11.2.	Artriti gonococciche.....	70
11.3.	Artriti tubercolari.....	70
11.4.	Artriti brucellari	70
11.5.	Artriti da spirochete	71
11.6.	Artriti virali	71
11.7.	Artriti micotiche	71
11.8.	Malattia reumatica	71
CAPITOLO 12	ALTRE ARTROPATIE	72
12.1.	Policondrite ricorrente.....	72
12.2.	Artropatia neuropatica di Charcot.....	73
12.3.	Osteoartropatia ipertrofica	73
12.4.	Fibromialgia.....	73
12.5.	Polimialgia reumatica.....	74
CAPITOLO 13	MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE	75
13.1.	Febbre mediterranea familiare	75
13.2.	Amiloidosi.....	75
CAPITOLO 14	SINDROME DI SJÖGREN	77
CAPITOLO 15	ARTROSI	79
CAPITOLO 16	POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE	81

ALLEGATO	83
VALORI NORMALI IN REUMATOLOGIA	84
BIBLIOGRAFIA	85
INDICE DEGLI ACRONIMI	86



RE REUMATOLOGIA

Curiosità

“Non è mai lupus”. Sebbene il Dr. House rinneghi questa malattia, la sua prevalenza non è così rara (4 casi ogni 10.000 persone). Il termine “lupus” fu introdotto per la prima volta nel XII secolo per descrivere l'eritema malare tipico della malattia (il resto delle manifestazioni dovettero aspettare il XIX secolo per essere descritte da Moritz Kaposi – quello dell'omonimo sarcoma). L'origine etimologica del termine non è nota; ci sono teorie che indicano che provenga dal latino “lupus” (lupo), per la dubbiosa somiglianza dell'eritema malare alla faccia di un lupo ed altre che l'attribuiscono al francese “loup” (un tipo di maschera di carnevale francese).

CAPITOLO 1 INTRODUZIONE

In reumatologia l'anamnesi e l'esame obiettivo articolare sono fondamentali.

Anamnesi reumatologica

- Anamnesi familiare di malattie reumatiche.
- Anamnesi fisiologica
È importante l'anamnesi ostetrica ed investigare eventuali episodi infettivi recenti, abuso di droghe.
- Anamnesi patologica prossima
Il dolore articolare (artralgia) è uno dei sintomi principali ed è cruciale differenziare se si tratti di un dolore infiammatorio o meccanico. Il dolore infiammatorio è tipicamente presente al mattino e a riposo, migliora con il movimento e si associa a prolungata rigidità mattutina (>30 minuti). Il dolore meccanico è quello che aumenta con il movimento e migliora con il riposo, l'eventuale rigidità articolare al risveglio è di breve durata. È inoltre importante considerare i seguenti dati: tempo di insorgenza, evoluzione, localizzazione del dolore, impotenza funzionale e limitazione della mobilità, manifestazioni extra-articolari, precedenti infezioni e segni clinici di infezione.
- Anamnesi patologica remota
Precedenti patologie, in particolare quelle autoimmuni (es. tiroiditi).

Esame obiettivo

Accanto all'esame obiettivo generale, comprensivo di attenta ispezione della cute, è fondamentale l'esame obiettivo articolare. L'ispezione, la palpazione e l'esame della mobilità articolare si effettuano sempre **confrontando le articolazioni di entrambi i lati del corpo** per individuare asimmetrie. Si devono valutare: la presenza di segni di flogosi articolare, quali tumefazione, rossore, calore e versamento articolare; l'esistenza di deformità congenite o acquisite (la deformità appare in malattie di lunga durata); i rumori articolari alla mobilizzazione; la dolorabilità ai movimenti attivi e passivi. Infatti, nell'artrite il dolore è presente ad entrambi i tipi di movimento, mentre nelle cause periarticolari (es. lesione tendinea) si ha maggior dolore ai movimenti attivi. Infine, fondamentale è il pattern: si possono avere monoartriti (una sola articolazione coinvolta), oligoartriti (da due a quattro articolazioni), in genere asimmetriche, e poliartriti, che coinvolgono da 5 articolazioni in su e tendono ad essere simmetriche. Ogni pattern è suggestivo di una differente patologia: le monoartriti sono settiche o da microcristalli, le oligoartriti sono tipiche delle spondiloartriti periferiche, le poliartriti dell'artrite reumatoide. Infine, il coinvolgimento assiale (articolazioni sacroiliache) e delle entesi periferiche (es. t. di Achille, fascia plantare, epicondili).

Esami laboratoristico-strumentali

Metodi di diagnostica per immagini

- Radiografia convenzionale

Si deve considerare che in molti processi morbosi il periodo di latenza radiologica è lungo, mesi o persino anni (sacroileite nella spondilite anchilosante, erosioni nell'artrite reumatoide).

Di solito, lo studio radiografico delle articolazioni coinvolte è utile sia al baseline per un miglior inquadramento diagnostico (diagnosi differenziale con artrosi) che al follow-up per seguire l'andamento (tipico esempio, evoluzione erosiva dell'artrite reumatoide o erosiva/appositiva dell'artrite psoriasica).

- Ecografia

È utile nella diagnosi di patologie dei tessuti periarticolari (tendini, muscoli), tuttavia indaga anche le strutture articolari, ovvero membrana sinoviale, cavità sinoviale, capsula articolare e capi ossei. In particolare l'osso ha un'impedenza acustica tale per cui è visibile soltanto il margine (si possono riconoscere osteofitosi ed erosioni). È la tecnica più sensibile per identificare la sinovite (ipertrofia della membrana, iperemia della membrana e versamento articolare), in fasi precoci nelle quali la radiologia convenzionale non identificherebbe alterazioni. È la tecnica d'elezione nella patologia della cuffia dei rotatori, nelle cisti sinoviali e nella displasia dell'anca nei bambini sotto i 3 mesi di età. In generale, per la sua accessibilità e il basso costo, tende a essere il primo esame effettuato in presenza di lesioni dei tessuti molli (la RM apporta più informazioni sui tessuti molli, tuttavia, è meno disponibile e più costosa). **(SSM16, RE, 4; SSM16, RE, 5)**

- Tomografia computerizzata (TC)

È molto utile nello studio del rachide, tanto delle strutture ossee quanto dei tessuti radiotrasparenti (per valutare le ernie lombari ha un rendimento simile alla RM, tuttavia, nel caso di ernie cervicali la RM è chiaramente superiore). In particolare, è indicata per lo studio delle articolazioni occipito-atlo-assoidee, temporomandibolari, sternoclaveari e costovertebrali. È migliore della RM per la valutazione delle stenosi del canale midollare.

- Risonanza magnetica

Permette di delimitare i tessuti molli e l'osso (soprattutto il midollo osseo), rivelando alterazioni non visibili mediante le tecniche d'imaging che sfruttano i raggi X. In particolare le sequenze STIR sono fondamentali per identificare l'edema midollare in corso di algodistrofia (oggi denominata sindrome da dolore regionale complesso CRPS) e di sacroileite (edema molto precoce rispetto ad erosioni/anchilosi radiografiche). La RMN vede bene anche le erosioni, tuttavia raramente viene utilizzata a tale scopo. È un'eccellente tecnica esplorativa per il rachide e l'anca (in particolare per la diagnosi precoce della necrosi avascolare della testa del femore), per i problemi meccanici del ginocchio e per la diagnosi di osteomielite.

- Scintigrafia

Gli isotopi utilizzati sono difosfonati marcati con tecnezio; **(SSM18, G, 132)** il gallio è più specifico per le infezioni osteoarticolari. Trova indicazione nello studio dello scheletro, in particolare per identificare malattie di Paget, algodistrofia, metastasi ossee e qualsiasi altra condizione che possa determinare ipercaptazione del tracciante.

Analisi di laboratorio

La base in termini di esami di laboratorio è costituita da indici di flogosi (VES e PCR), emocromo, elettroforesi sieroproteica, uricemia e funzione epatorenale. In base al sospetto clinico, nella diagnosi differenziale delle artriti sono utili FR, anti-CCP; nella diagnosi delle connettiviti (NB anche in questo caso sono spesso presenti artriti!) risultano importanti ANA, anti-ENA, anti-DNA, complemento, sedimento urinario. Nel sospetto di vasculite, la ricerca degli ANCA e delle crioglobuline. Nelle spondiloartriti e nel Behçet la tipizzazione dell'HLA (B27 e B52 rispettivamente). Solo nel sospetto di reumatismo articolare acuto, il titolo antistreptolisinico (TAS) ed eventualmente il tampone faringeo. In caso di sospetta patologia post-infettiva (tipicamente, artrite reattiva), è utile anche indagare cause di infezioni gastrointestinali e genitourinarie (coprocultura, urinocoltura, tampone uretrale). In base al sospetto clinico, anche indagini sierologiche (es. forme virali come Parvovirus) possono essere indicate.

Esame del liquido sinoviale

Il liquido sinoviale è un filtrato del plasma ricco di acido ialuronico. L'artrocentesi con esame del liquido sinoviale è il **primo esame da effettuare in presenza di una monoartrite acuta**. Non si deve effettuare in presenza di cellulite periarticolare (per il rischio di contaminazione e infezione dell'articolazione).

Il liquido sinoviale normale è giallo chiaro, limpido e molto viscoso (per la presenza dell'acido ialuronico), con scarsissima cellularità. Nelle forme infiammatorie e, ancor di più, settiche, tende a diventare più liquido (depimerizzato), per via della degradazione dell'acido ialuronico ad opera delle cellule del sistema immunitario; inoltre tende ad intorbidirsi ed arricchirsi di cellule – soprattutto leucociti neutrofili. Il liquido sinoviale deve essere quindi indagato in termini di aspetto macroscopico, conta dei globuli bianchi; inoltre si effettua coltura (per escludere forma settica) e indagine con microscopio a luce polarizzata (per identificare e caratterizzare eventuali cristalli di acido urico, pirofosfato di calcio, etc).

(Vedere la Tabella 1.1)

Analisi di laboratorio

Proteine di fase acuta

Sono utili per il monitoraggio delle malattie reumatiche, in quanto forniscono un'idea sulla loro attività, tuttavia, raramente hanno valore diagnostico.

- VES

È l'esame più utilizzato quale indicatore di risposta della fase acuta. È una misura indiretta dell'aumento delle proteine di fase acuta nel plasma. È molto aspecifico e risente anche di fattori come i livelli di Hb e l'età del paziente.

- Proteina C reattiva (PCR)

È il parametro migliore in caso di AR, grazie alla sua buona corrispondenza con l'attività di malattia. Molti pazienti affetti da LES presentano una PCR normale.

- Alterazioni all'elettroforesi: aumento di alfa 1 e 2, beta 1 e 2. Ipergammaglobulinemia.

- Altri

Proteina siero amiloide A, fibrinogeno, frazione C3 del complemento, ecc.

Fattore reumatoide (FR)

È un anticorpo diretto contro la regione Fc delle immunoglobuline G (IgG). Il FR può essere una IgM, una IgG, una IgA o una IgE. I due esami diagnostici generalmente utilizzati (Reuma test e reazione di Waaler-Rose) rilevano solo il sottotipo IgM. La presenza del FR rappresenta uno dei criteri classificativi dell'artrite reumatoide, tuttavia non è specifica di questa malattia.

(Vedere la Tabella 1.2 alla pagina successiva)

Oltre a comparire in numerose malattie reumatologiche, tra cui spicca la sindrome di Sjögren, il FR può essere positivo nelle **persone sane** (5-20%, la sua frequenza aumenta con l'età), nei familiari di pazienti affetti da AR, in presenza di malattie infettive, neoplasie e malattie infiammatorie croniche (epatopatia cronica, BPCO, sarcoidosi, etc.).

Autoanticorpi anti-nucleo (ANA)

Sono immunoglobuline dirette contro antigeni intracellulari auto-loghi (la maggior parte dei quali sono localizzati nel nucleo).

	TIPO DI LIQUIDO	ASPETTO	VISCOSITÀ	LEUCOCITI (/μL)	GLUCOSIO	ACIDO LATTICO	PROTEINE (GR/DL)	PATOLOGIE
GRUPPO I	Non infiammatorio (meccanico)	Chiaro (emorragico nei traumi)	Alta	Mononucleati (<2.000)	Simile al plasma	N	Normale (1,5-2,5)	-Artriosi -Traumi -Artropatia neuropatica -Osteonecrosi -Osteocondrite -Amiloidosi
GRUPPO II	Infiammatorio	Torbido Giallo	Bassa	Polimorfonucleati (2.000-50.000)	N/↓	↑	Alte (>2,5)	-Artriti infiammatorie -AR, LES -Gotta e pseudogotta -Alcune settiche (micotiche)
GRUPPO III	Infettivo	Torbido opaco		Polimorfonucleati (>50.000)	↓			Alte (>3)

Tabella 1.1: Caratteristiche del liquido sinoviale.

La loro presenza indica una reazione immunologica, ma non necessariamente una malattia. Il gold standard è la ricerca mediante immunofluorescenza indiretta su cellule Hep2 (carcinoma umano). È necessario specificare inoltre il titolo e il pattern. Il titolo anticorpale si esprime come una proporzione (1:80; 1:640, ecc.), maggiore è il denominatore, maggiore è il titolo anticorpale. Il valore di titolo anticorpale del test degli ANA oltre il quale si ritiene generalmente positivo è 1:160.

Il titolo correla con specificità, valore predittivo positivo e probabilità di positività ai test di caratterizzazione antigenica (II livello). Infatti, fino al 31% della popolazione sana rivela ANA positività al titolo di 1:80, ma solo il 5% al titolo di 1:360. Inoltre, molte condizioni autoimmuni (es. tiroidite di Hashimoto) e non (età, infezioni, familiarità per malattie autoimmuni) si associano a positività per ANA. È fondamentale, pertanto, ricercare gli ANA in pazienti con un sospetto clinico di malattia del connettivo, al fine di aumentare il valore predittivo positivo tale test che, sebbene molto sensibile, appare poco specifico. Inoltre, gli ANA non sono utili nel monitoraggio della malattia ma soltanto in fase diagnostica.

Il pattern può essere nucleare, nucleolare e citoplasmatico, con diverse varianti per ciascuno. Ad esempio, il pattern nucleare omogeneo è tipico degli anti-dsDNA e degli anti-istone, quello nucleare fine speckled degli anti-Ro/SSA e -La/SSB. Non c'è

corrispondenza univoca tra pattern all'immunofluorescenza e specificità antigenica, fatta eccezione per il pattern anticentromerico, associato alla positività per anti-CENP (anche detti anti-centromero). In tutti gli altri casi, dopo un test ANA positivo (di screening), è necessario approfondire le indagini con i test in fase solida (anti-DNA e anti-ENA) al fine di effettuare la caratterizzazione antigenica degli ANA.

In particolare, gli anti-dsDNA sono specifici del LES e si ricercano mediante immunofluorescenza indiretta su *Chritidia Luciliae*; gli anti-ENA sono un pannello di autoanticorpi scelti per l'importante associazione clinica con alcune malattie. In genere il pannello comprende: anti-Sm (LES), anti-Ro/SSA e anti-La/SSB Sjögren), anti-Scl70 (sclerosi sistemica diffusa), anti-RNP (connettivite mista), anti-Jo1 (miosite).

Nella **tabella 1.2** vengono presentati gli autoanticorpi principali e la loro frequenza in alcune malattie autoimmuni.

Altri autoanticorpi

- Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)

Sono ricercati mediante immunofluorescenza indiretta e, analogamente agli ANA, possono dare origine a diversi pattern: citoplasmatico (c-ANCA) e perinucleare (p-ANCA). Tali pattern

FATTORE REUMATOIDE (FR)	AR 60-90%. AIG 15%. Sd. Sjögren 20-70%. MCTD 25-60%. Crioglobulinemia 40-100%. LES 15-35% Sani 5-20%
ANTI-CCP	AR: Sensibilità 70-80%, Specificità 98%. Sd. Sjögren 3%. Lupus (LES+AR) 20%
ANTINUCLEARI (ANA)	LES 98%. LES indotto da farmaci 100%. Epatite autoimmune ≈ 100%. Cirrosi biliare primitiva ≈ 100% Sani 33% (con valori bassi: 1/40)
ANTI-DNA SS	LES 70-90% (non specifici). LES indotto da farmaci
ANTI-DNA DS	LES 40-70% (molto specifici)
ANTI-ISTONI	LES indotto da farmaci 33-95%. LES 50-70%. AR 5-14%. Epatite autoimmune 35%
ANTI-SM	LES 15-30%: associato all'attività e severità della disfunzione renale, vasculite, leucopenia e ipocomplementemia
ANTI-RNP	MCTD. LES 25-47%: si associa ad anti-SM nell'80% dei casi; se non si associa ad anti-SM implica un coinvolgimento renale minore. Raro nell'AR e nella sd. Sjögren
ANTI-RO	Sd. Sjögren primaria 60-97%. Sd. Sjögren secondaria a AR 10-15%. Lupus cutaneo subacuto 70-90% Lupus neonatale >90%. LES 10-60%: associato ad anti-La nel 50% dei casi; maggior rischio di nefrite se non si associa ad anti-LA
ANTI-LA	Sd. Sjögren primaria 34-95%. Lupus neonatale 75-90% LES 6-35%: protettore nei confronti della nefrite nel LES quando si associa ad anti-RO
ANTI-CENTROMERO	lcSSc 60-90%. DcSSc 20-30%. Fenomeno di Raynaud primario 25%. Nella sclerosi sistemica si associa a ipertensione arteriosa polmonare , non a fibrosi polmonare. Associato ad anti-SCL 70 solo nello 0,52% dei casi
ANTI-SCL70 (ANTI-TOPOISOMERASI I)	DcSSc 70%. LcSSc 36%. Il più specifico della sclerosi sistemica Si associa ad aumentato rischio di sviluppo di polmonite interstiziale
ANTI-JO1	Sindrome anti-sintetasi: mani da "meccanico" + mal. polmonare interstiziale + miosite
ANTI-COAGULANTE LUPICO	LES 10-50%. APS 20%. Sani 4-8%
ANTI-CARDIOLIPINA	APS 80%. LES 30-40%. Sani 4-9%
ANTI-β2 GLICOPROTEINA1	APS 54%. APS secondario a LES 35%. LES con trombosi 20-35%

AR: artrite reumatoide; AIG: artrite idiopatica giovanile; MCTD: malattia mista del tessuto connettivo; LES: lupus eritematoso sistemico; lcSSc: sclerosi sistemica limitata; DcSSc: sclerosi sistemica diffusa; APS: sindrome da antifosfolipidi.

Tabella 1.2: Anticorpi principali.

possono sottendere delle specificità antigeniche clinicamente rilevanti: i p-ANCA per anti-mieloperossidasi (MPO) e i c-ANCA per anti-proteinasi 3 (PR3). MPO e PR3 sono antigeni contenuti nei granuli azzurrofilari dei neutrofili e gli anticorpi diretti contro di essi sono marker di alcune vasculiti dei piccoli vasi (definite, pertanto, ANCA-associate).

- **c-ANCA (anti-proteinasi 3)**

Pattern citoplasmatico diretto contro la proteinasi 3; appare nella granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (90% dei casi) e nella poliangioite microscopica (15%).

- **p-ANCA (anti-mieloperossidasi)**

Pattern perinucleare diretto contro la mieloperossidasi; nella poliangioite microscopica (75% dei casi), nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (malattia di Churg-Strauss, 40% dei casi), nella granulomatosi con poliangioite (granulomatosi di Wegener) più raramente.

- **Anticorpi antifosfolipidi**

I tre aPL considerati per la diagnosi della sindrome da anticorpi antifosfolipidi sono l'anticoagulante lupico (che provoca l'allungamento dell'aPTT), gli anti-beta2 glicoproteina I (anti-B2GPI) e gli anticorpi anticardiolipina (che danno luogo a un falso positivo nel test della sifilide VDRL), sono correlati alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi e aumentano il rischio di trombosi, aborti ripetuti, trombocitopenia, endocardite di Libman-Sacks. Possono essere associati a varie connettiviti, in primo luogo al LES.

Sistema HLA

Sistema di geni localizzati nel cromosoma 6 che regolano l'espressione di alcune glicoproteine, la cui funzione principale è la presentazione dell'antigene alle cellule responsabili della risposta immune e presentano ereditarietà codominante. Possono essere di classe I (A, B, C) e di classe II (DP, DQ e DR).

Esistono alcune associazioni con malattie reumatologiche: quelle con valore clinico e, pertanto, richieste nella pratica clinica sono l'HLA-B27, associato alle spondiloartriti con interessamento assiale (90% dei casi di spondilite anchilosante) e HLA-B51, associato alla rara sindrome di Behçet e, pertanto, spesso utile (soprattutto per l'alto valore predittivo negativo). Altre associazioni note sono l'HLA-DR2 e DR3 per il LES (LES due e tre) e l'HLA-DR (in particolare una specifica sequenza genica chiamata shared epitope) per l'artrite reumatoide.

Ricorda...

L'artrocentesi e l'analisi del liquido sinoviale sono il gold standard per la diagnosi eziologica delle monoartriti acute

1.1. Diagnosi differenziale dei disturbi muscolo-scheletrici

(Vedere la figura 1.1)

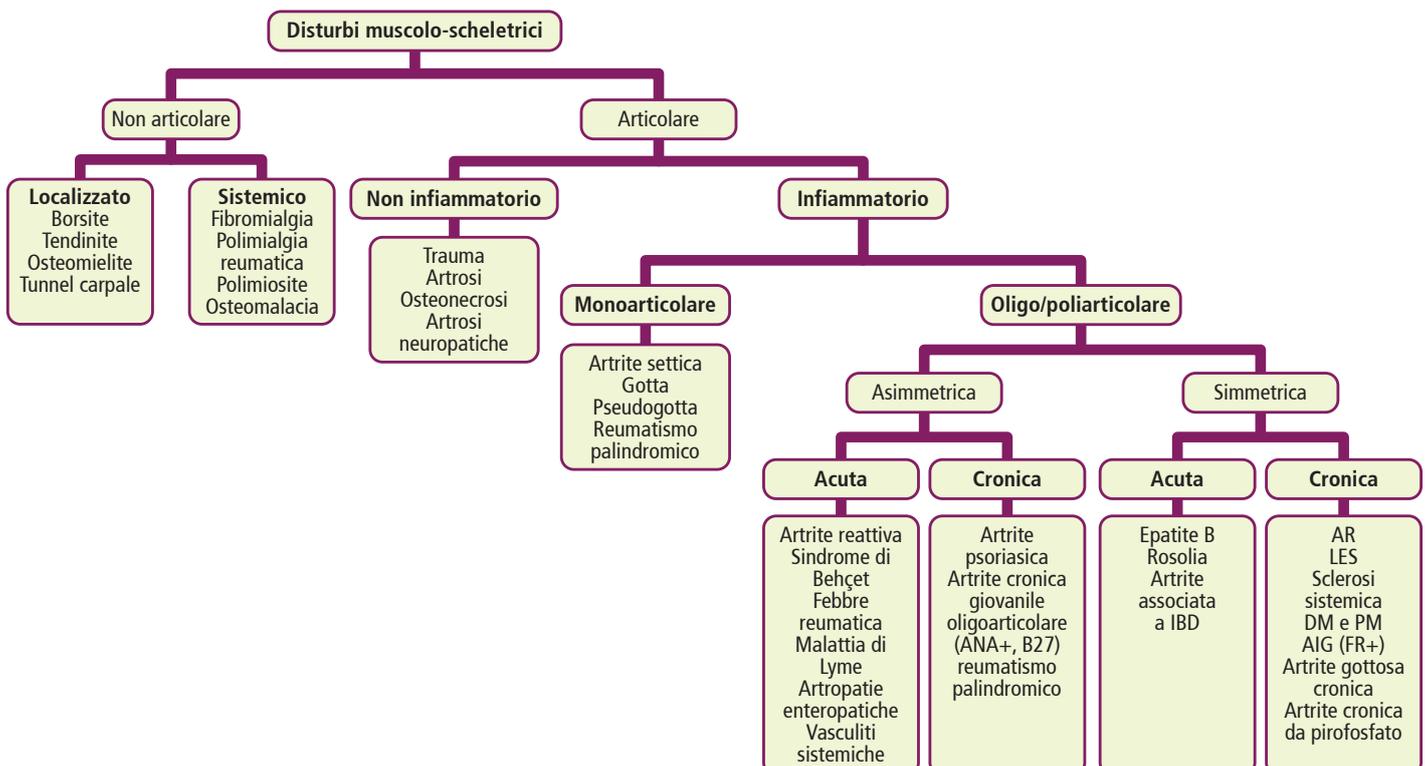


Figura 1.1: Diagnosi differenziale dei disturbi muscolo-scheletrici.