

IL WASHINGTON MANUAL[®] DI TERAPIA MEDICA

37^a ed.

Siri Ancha

Christine Auberle

Devin Cash

Mohit Harsh

John Hickman

Carole Kounga

Presentazione di
Alberto Zangrillo

Antonio Delfino Editore[®]

medicina-scienze

TITOLO ORIGINALE

THE WASHINGTON MANUAL® OF MEDICAL THERAPEUTICS – 37th ed.

Copyright © dicembre 2023 Department of Medicine, Washington University School of Medicine

Previous edition Copyrighted © 2020, 2016, 2014, 2010, 2007, 2004

Department of Medicine, Washington University School of Medicine. All rights reserved.

ISBN-13: 978-1-975190-62-0

Published by arrangement with Wolters Kluwer

Wolters Kluwer non ha partecipato alla traduzione di questo libro.

EDIZIONE ITALIANA

IL WASHINGTON MANUAL® DI TERAPIA MEDICA – 37^a ed.

Copyright © 37^a edizione 2024

36^a edizione 2021

ANTONIO DELFINO EDITORE® *medicina-scienze*

Roma 00161 - Via Udine, 28/A

Tel. 06 4403762

antoniodelfinoeditore.com

ISBN-13: 978-88-7287-704-3

Presentazione di

Prof. Alberto Zangrillo

Prorettore per le attività cliniche

Università Vita-Salute San Raffaele

Revisione a cura di

Loredana Bonisoli

Specialista in Diabetologia e malattie del Ricambio

Servizio di Diabetologia

Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele – Milano

AVVERTENZE

La traduzione è stata effettuata da Antonio Delfino Editore s.r.l. sotto la sua esclusiva responsabilità. I professionisti e i ricercatori devono sempre fare affidamento sulla propria esperienza e conoscenze nel valutare e utilizzare qualsiasi informazione, metodo o esperimento qui descritto. In virtù dei rapidi progressi nelle scienze mediche, dovrebbe essere fatta, sempre, una verifica, indipendentemente da quanto qui riportato, delle diagnosi e dei dosaggi dei farmaci. Nella misura più ampia consentita dalla legge, Wolters Kluwer, Autori, Editori e collaboratori non si assumono responsabilità alcuna, in relazione alla traduzione, per lesioni e/o danni a persone o proprietà, in relazione a responsabilità, negligenza o altro, per qualsiasi uso o intervento e per qualsiasi metodo utilizzato, istruzione o idea contenuta nella presente opera.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale, possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.

Finito di stampare nel mese di giugno 2024 presso "Arti Grafiche Editoriali" srl – Roma

Ringraziamenti

Ringraziamo le nostre famiglie per il loro amore e sostegno e i nostri mentori per la loro guida e dedizione.

Siri: Alla mia famiglia Dr. Sudhakar Ancha, Rani, Suma e Jack; ai miei mentori Dr. Osama Altayar e Dr. Jeff Crippin.

Christine: Alla mia famiglia Dr. Jacob Beck, Melissa e Jake Studer, Maryanne Tsvitse e al Dr. Jim Auberle; alla mia mentore Dr. Amanda Cashen.

Devin: Alla mia famiglia Sherrie, Tim, Derek, Therese, Josephine e Daphne Cash; ai miei mentori Dr. Cynthia Cornelissen, Dr. Stephanie Call, Dr. Patrick Aguilar e Dr. Nickole Forget.

Mohit: Ai miei genitori e a mio fratello. A tutti i miei mentori: Dr. Gerome Escota, Dr. Reza Manesh, Dr. Bob Centor e Dr. James Jensen. Ai miei partner accademici: Dr. Lucas Bracer, Dr. Keegan Mullins e Dr. Eamonn Maher. Alla mia famiglia MUSOM e alla mia squadra universitaria. A tutti i miei pazienti che mi insegnano e mi incoraggiano.

John: Ad Alex, Joanna ed Elliot; Zachariah e Frank; la Dr. Janet e il Dr. Robert Hickman; Allison; il Dr. Steve Bus e la Dr. Peggie Findlay.

Carole: Alla famiglia Tabouta, al Dr. Kounga, al Dr. Djoko, Papà Maurice, Maman Rebecca, Anne, Melaine, Maggie, Laure, Valery e al mio compagno di squadra Armand. Ai miei amici, in particolare Dr. Briana McLaughlin. Ai miei mentori Dr. Battle, Dr. Maynard, Dr. D. Brown, Dr. A. Brown, Dr. Bauch, Dr. Faddis e Dr. Lenihan.

Al personale del Dipartimento di Medicina Generale: Dr. Ann Ahrens, Jen Bogovich, Julie Byington, Jenae Davis, Megan Dietrich, Amy Foyil, Kirsten Jones, Bethany Millar, Rachel Noon e Katie Sidler.

Coauthors

Samantha E. Adamson, MD, PhD
Siri Ancha, MD
Lolwa Al-Obaid, MD
Crystal Atwood, MD
Kevin Baumgartner, MD
Amanda Cashen, MD
Murali Chakinala, MD
Miguel A. Chavez, MD, MSc
Alexander Chen, MD
Steven Cheng, MD
Praveen Chenna, MD
Joseph N. Cherabie, MD, MSc
William E. Clutter, MD
Daniel H. Cooper, MD
Zachary D. Crees, MD
Jeffrey Crippen, MD
Siddhartha Devarakonda, MD
Jason Devgun, MD
Katherine Dittman, DO
Lauren East, MD
Mitchell N. Faddis, MD, PhD
Brian F. Gage, MD
James A. Giles, MD
Anne C. Goldberg, MD
Seth Goldberg, MD
Ramaswamy Govindan, MD
Martin H. Gregory, MD
Rodrigo Vazquez Guillamet, MD
C. Prakash Gyawali, MD

Laura Halverson, MD
Katrina Han, MD
Justin C. Hartupee, MD
Cynthia J. Herrick, MD, MPH
SueLin Hilbert, MD, MPH
Wut Yi Hninn, MD, MBBS
Daniel T. Ilges, PharmD, BCIDP
Eric Johnson, MD
Kai Jones, MD
Paul Kannarkat, MD
Phillip M. King, MD
Nigar Kirmani, MD
Marin H. Kollef, MD
James G. Krings, MD, MSCI
Mark D. Levine, MD
Stephen Y. Liang, MD, MPH
Michael Lin, MD
Caline Mattar, MD
Janet B. McGill, MD
Carlos Mejia-Chew, MD
Jennifer M. Monroy, MD
Daniel Morgensztern, MD
Nathaniel Moulton, MD
Michael E. Mullins, MD
Blessing Osondu, MD
Bindiya G. Patel, MD
Mary E. Petrusis, MD
Rachel M. Presti, MD, PhD
Nishath Quader, MD

Andrea Ramirez Gomez, MD
Dominic Reeds, MD
Sana Saif Ur Rehman, MD
Hilary E. L. Reno, MD, PhD
Amy E. Riek, MD
David J. Ritchie, PharmD
Rebecca Roediger, MD
David B. Rose, MD
Tonya D. Russell, MD
Maryam Saleem, MD
Kristen M. Sanfilippo, MD
Rowena Delos Santos, MD
Evan S. Schwarz, MD
Gabriel Schroeder, MD
Deepali Sen, MD
Parth Shah, MD
Adrian Shifren, MD
Marc A. Sintek, MD
Sandeep S. Sodhi, MD, MBA
Kaharu Sumino, MD
Justin M. Vader, MD
Dayne Voelker, MD
Tzu-Fei Wang, MD
Dominique S. Williams, MD
Noah N. Williford, MD
Bin Q. Yang, MD
Roger D. Yusen, MD, MPH
Ray Zhang, MD, PhD
Amy Zhou, MD

Presentazione del Direttore del Dipartimento

La medicina e l'assistenza sanitaria sono in continua evoluzione, grazie ai significativi progressi raggiunti nelle scienze biomediche, ai miglioramenti ottenuti per quanto riguarda la sicurezza e la qualità delle cure per il paziente e alla pluralità dei contesti sanitari. Oggigiorno, è più importante che mai che i medici si impegnino in un apprendimento permanente e in una formazione medica continua, nonché a esercitare la professione basandosi sulle nuove evidenze. Progressi scientifici straordinari hanno portato allo sviluppo di nuovi marcatori biologici, a metodi diagnostici migliori e a nuove terapie, che consentono di ottenere risultati più favorevoli per il paziente. *Il Washington Manual® di Terapia Medica* è una fonte eccellente di informazioni attuali, concentrandosi su approcci clinici pratici per la diagnosi, indagini e terapie di condizioni mediche comuni, che i tirocinanti si trovano, regolarmente ad affrontare. Le sue dimensioni tascabili, garantiscono che continuerà a essere di enorme aiuto a specializzandi, studenti di medicina e altro personale medico. *Il Washington Manual®* costituisce una risorsa importante per ottimizzare l'apprendimento e trasformarlo in cura del paziente basata sull'evidenza.

Sono molto riconoscente agli autori, che includono eminenti specializzandi, colleghi e assistenti della Washington University/Barnes-Jewish Hospital. I loro sforzi e le loro eccezionali capacità sono evidenti nella qualità del prodotto finale. Sono particolarmente orgogliosa dei nostri coautori: i Dr. Siri Ancha, Christine Auberle, Devin Cash, Mohit Harsh, John Hickman e Carole Kounga, e dell'autore esecutivo Thomas M. Ciesielski, che hanno curato un'altra eccezionale edizione del *Washington Manual® di Terapia Medica*. Ringrazio anche la Dr. Dominique Cosco per l'impegno dedicato alla conduzione del nostro programma di specializzazione. Sono certa che questa edizione soddisferà il suo obiettivo di trasmettere una conoscenza pratica, che potrà essere direttamente applicata per migliorare la cura del paziente.

Victoria J. Fraser, MD

Adolphus Busch Professor of Medicine
Chair, Department of Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Prefazione

Abbiamo il privilegio e l'onore di presentare la 37^a edizione del *Washington Manual® di Terapia Medica*. *Il Manuale* iniziò come un semplice assortimento di "Note terapeutiche" raccolte da un residente anziano, Wayland MacFarlane, nel 1943 presso la Washington University School of Medicine di St. Louis. Quella raccolta di appunti è diventata uno dei manuali medici di maggior successo nella storia della medicina. Alla metà degli anni '60, la popolarità del *Manuale* aumentò grazie alla pubblicazione di 4.000 copie della 16^a edizione curata da Robert Packman, MD, che lo resero disponibile, per la prima volta, in numerose facoltà di medicina degli Stati Uniti. L'edizione successiva arrivò a vendere fino a 25.000 copie. Da allora *Il Manuale* si è espanso per incorporare la profonda conoscenza medica, sempre più complessa. *Il Manuale* ha venduto più di 1 milione di copie in tutto il mondo ed è stato tradotto in più di 20 lingue. Malgrado la progressiva crescita del *Manuale*, la missione iniziale resta salda: fornire ai medici, in reparto, un supporto clinico rilevante basato sull'evidenza e di avere un impatto positivo sulla cura del paziente.

In seguito all'avvento della pandemia da COVID-19, gli autori hanno potuto apprezzare la rapidità con cui le acquisizioni mediche possono progredire grazie alla collaborazione tra i professionisti a livello globale. Questa edizione del *Manuale* è stata resa possibile grazie agli sforzi incessanti di generazioni di medici e studenti che hanno cercato di contribuire a questa mole sempre crescente di conoscenze.

Questa edizione è anzitutto un omaggio al personale medico, ai colleghi, agli studenti di medicina e agli assistenti della Washington University di St. Louis Internal Medicine con cui lavoriamo ogni giorno. Il loro esempio, guida e passione, insegnamento, talento e duro lavoro sono una fonte illimitata di entusiasmo, ispirazione e dedizione. Ci riteniamo molto fortunati e siamo grati di esserci formati al loro fianco, per aiutare i nostri pazienti.

Il nostro apprezzamento va inoltre al Dr. Thomas Ciesielski, l'autore esecutivo, per l'importante sostegno e direzione forniti durante la stesura di questa edizione. Ringraziamo sinceramente anche Katie Sharp e la redazione della Wolters Kluwer per la loro assistenza e guida in questo compito.

Abbiamo avuto l'onore di prestare servizio, come specializzandi responsabili nel Dipartimento di Medicina presso la Washington University School of Medicine di St. Louis, e non sarebbe stato possibile conseguire i nostri traguardi senza il sostegno della nostra grande squadra dipartimentale. Desideriamo esprimere la nostra riconoscenza per il supporto e la collaborazione che abbiamo ricevuto dai nostri direttori associati del programma, i Dr. Thomas Ciesielski, Geoffrey Cislo, Anthony Dao, Amber Deptola, Michael DeVita, Patricia Kao, Mary Clare McGregor, Jennifer Schmidt e Megan Wren. Il nostro direttore del programma, la Dr. Dominique Cosco, ci ha fornito un immenso supporto nel corso di quest'anno. Il nostro Direttore del dipartimento di medicina, la Dr. Victoria Fraser, è stata un esempio professionale e un mentore straordinario e a lei va la nostra sincera ammirazione.

Presentazione

Considero un privilegio poter presentare la versione italiana della 37ª edizione del *Washington Manual of Medical Therapeutics* edito dall'editore Antonio Delfino. Nell'era dell'intelligenza artificiale che si propone di divenire argomento dominante dopo le recenti stagioni di digitalizzazione, l'importanza del libro resta centrale. Quante volte il vero clinico, pur col supporto dei software più avanzati, sente il bisogno di sentire il rumore della pagina che scorre? Bene, un piano dell'opera così completo e multidisciplinare ha, di per sé, un valore importante per una serie di persone che manifestano la loro fragilità nel non saper decidere cosa fare da grandi.

I giovani, diplomati da una scuola superiore, spesso affrontano l'accesso ad una facoltà di medicina senza la necessaria consapevolezza del suo sacro valore. I giovani neolaureati, talvolta, si cimentano in scelte di progressione educativa e formativa postlaurea, in modo superficiale e poco informato.

Il manuale fornisce un panorama completo delle sfide che ogni professionista della sanità deve necessariamente affrontare ogni giorno. Nel presentare l'opera, voglio sottolineare con forza lo spirito che ognuno di noi dovrebbe avvertire, nel presentarsi di fronte al malato con la sufficiente competenza e, soprattutto, con la conoscenza dei nostri limiti che mai ci dovrebbe condurre alla comoda delega delle nostre responsabilità ad altri.

Nei miei 40 anni di vita ospedaliera ho purtroppo vissuto i condizionamenti imposti alla professione medica dalla veloce evoluzione della tecnologia: un tempo esisteva il chirurgo completo che si arricchiva progressivamente di nuove competenze; ora, la tendenza è quella di privilegiare il super specialista del microsettore che rischia di perdere di vista una visione più completa del suo orizzonte. Questo concetto è applicabile a tutte le specialità cliniche, non se ne devono quindi risentire i colleghi di una vita che, con me, assistono al rischio di una perdita progressiva di valori antichi ma preziosi ed assoluti quando si deve decidere in modo informato la strategia di approccio alla patologia. Quindi, sottolineando con forza, la necessità di richiamarsi sempre al rigore metodologico ed intellettuale che scaturisce solo e quotidianamente dalle evidenze, mi sento di promuovere con convinzione la necessità di continuare a studiare e formarsi per ogni operatore sanitario, medico o infermiere che sia.

Il *Washington Manual* è quindi raccomandabile quale strumento di conoscenza, verifica ed orientamento nel difficile, esclusivo ed affascinante universo dell'Arte Medica.

Alberto Zangrillo

Piano dell'opera

Ringraziamenti iii

Coautori iv

Presentazione del Direttore del Dipartimento v

Prefazione vii

Presentazione ix

- 1 L'assistenza al paziente di medicina interna 1**
Michael Lin, Eric Johnson e Crystal Atwood
- 2 Supporto nutrizionale 32**
Kai Jones, Dominic Reeds e Katrina Han
- 3 Prevenzione cardiovascolare 57**
Lauren East, Dominique S. Williams e Anne C. Goldberg
- 4 Cardiopatia ischemica 98**
Noah N. Williford e Marc A. Sintek
- 5 Insufficienza cardiaca e cardiomiopatie 151**
Bin Q. Yang, Justin C. Hartupee e Justin M. Vader
- 6 Malattie del pericardio e delle valvole cardiache 183**
Phillip M. King e Nishath Quader
- 7 Aritmie cardiache 203**
Sandeep S. Sodhi, Daniel H. Cooper e Mitchell N. Faddis
- 8 Terapia intensiva 245**
David B. Rose e Marin H. Kollef
- 9 Malattie ostruttive del polmone 276**
James G. Krings, Laura Halverson, Rodrigo Vazquez Guillamet e Kaharu Sumino
- 10 Malattie del polmone 309**
Adrian Shifren, Murali Chakinala, Alexander Chen, Gabriel Schroeder, Katherine Dittman, Paul Kannarkat, Nathaniel Moulton, Praveen Chenna, James G. Krings e Tonya D. Russell
- 11 Allergologia e immunologia 380**
Jennifer M. Monroy e Dayne Voelker
- 12 Gestione dei fluidi e degli elettroliti 401**
Maryam Saleem e Steven Cheng
- 13 Malattie del rene 434**
Blessing Osondu e Seth Goldberg
- 14 Trattamento delle malattie infettive 470**
Miguel A. Chavez, Nigar Kirmani e Stephen Y. Liang

- 15 Antimicrobici 547**
David J. Ritchie, Nigar Kirmani e Daniel T. Ilges
- 16 Infezioni sessualmente trasmesse, virus dell'immunodeficienza umana, e sindrome da immunodeficienza acquisita 577**
Joseph N. Cherabie, Rachel M. Presti e Hilary E. L. Reno
- 17 Medicina del trapianto di organi solidi 609**
Rowena Delos Santos e Wut Yi Hninn
- 18 Malattie gastrointestinali 622**
Martin H. Gregory e C. Prakash Gyawali
- 19 Le malattie del fegato 669**
Lolwa Al-Obaid, Rebecca Roediger, Parth Shah e Jeffrey Crippen
- 20 Malattie dell'emostasi e trombosi 711**
Kristen M. Sanfilippo, Brian F. Gage, Tzu-Fei Wang e Roger D. Yusen
- 21 Disturbi ematologici e terapia trasfusionale 751**
Bindiya G. Patel, Amy Zhou, Sana Saif Ur Rehman e Ray Zhang
- 22 Cancro 785**
Zachary D. Crees, Siddhartha Devarakonda, Amanda Cashen, Ramaswamy Govindan e Daniel Morgensztern
- 23 Diabete mellito e malattie correlate 840**
Cynthia J. Herrick e Janet B. McGill
- 24 Endocrinologia 872**
Samantha E. Adamson, Cynthia J. Herrick, Amy E. Riek e William E. Clutter
- 25 Artrite e malattie reumatologiche 899**
Andrea Ramirez Gomez e Deepali Sen
- 26 Emergenze mediche 941**
SueLin Hilbert, Mark D. Levine e Evan S. Schwarz
- 27 Disturbi neurologici 954**
Mary E. Petrusis e James A. Giles
- 28 Tossicologia 1003**
Jason Devgun, Kevin Baumgartner e Michael E. Mullins
- Appendice A: Terapie di immunizzazione e di post-esposizione 1061**
Carlos Mejia-Chew e Stephen Y. Liang
- Appendice B: Raccomandazioni per il controllo e l'isolamento delle infezioni 1077**
Caline Mattar, Stephen Y. Liang
- Appendice C: Algoritmi di Advanced Cardiac Life Support 1085**
Siri Ancha
- Indice analitico 1089**

Approccio di base al dolore articolare

PRINCIPI GENERALI

- **Il primo passaggio** riguarda la distinzione tra artrite e periartrite. **L'artrite** indica qualsiasi processo patologico che interessa una o più articolazioni, causando dolore, tumefazione e rigidità. La **periartrite**, che simula l'artrite, coinvolge i tessuti molli che circondano l'articolazione, come tendini e borse sierose. Il dolore legato all'artrite è solitamente presente in tutte le direzioni del movimento, mentre il dolore legato alla periartrite risulta generalmente evidente in un singolo punto o lungo una sola direzione del movimento. Inoltre, il dolore si manifesta principalmente con il movimento attivo nella periartrite, mentre nell'artrite può manifestarsi sia durante i movimenti attivi che passivi.
- **Il secondo passaggio** consiste nella classificazione dell'artrite in **infiammatoria o non infiammatoria**. Ciò dipende dal pattern di coinvolgimento articolare e dall'evidenza di reperti infiammatori all'esame articolare. Gli aspetti caratteristici dell'artrite infiammatoria comprendono tumefazione, eritema, calore a livello dell'articolazione, presenza di rigidità mattutina persistente per oltre 1 ora che peggiora con l'inattività. Sintomi associati come febbre, calo ponderale, rash cutanei, uveite, sclerite, ulcere orali e sierositi, tra gli altri, possono essere indicativi di una malattia sottostante sistemica del tessuto connettivo (CTD – *connective tissue disease*).

DIAGNOSI

L'artrite può essere indagata basandosi sul numero delle articolazioni, le modalità e l'insorgenza acuta del coinvolgimento articolare (Fig. 25-1).

Test ancillari

- I test di laboratorio e gli esami di imaging sono utili per la formulazione della diagnosi qualora siano guidati da reperti specifici ottenuti mediante l'anamnesi e l'esame obiettivo. Dati di laboratorio indicativi di uno stato infiammatorio possono essere utili anche se non specifici. Questi comprendono la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C-reattiva (CRP), e l'analisi del liquido sinoviale.
- L'artrocentesi deve essere eseguita in tutti i pazienti con monoartrite acuta. L'analisi del liquido sinoviale deve includere la conta cellulare, l'esame microscopico per la presenza di cristalli, la colorazione di Gram e colture (Tab. 25-1). Le articolazioni normali contengono un piccolo volume di liquido sinoviale che risulta altamente viscoso, trasparente e sostanzialmente acellulato.

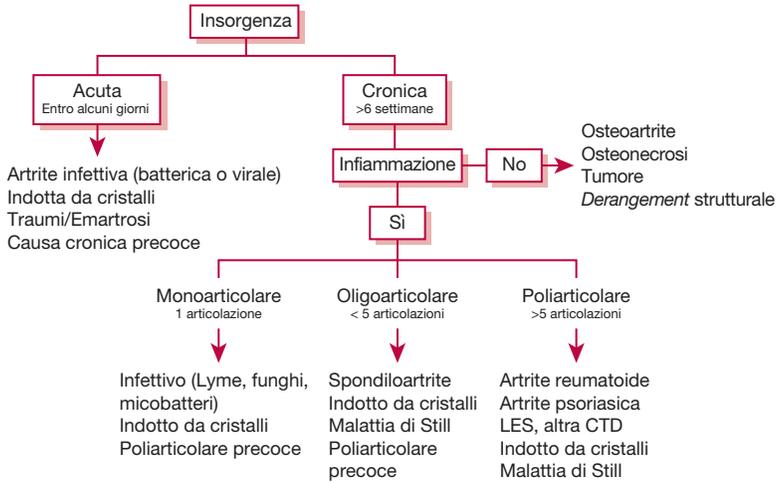


Figura 25-1. Approccio al dolore articolare. CTD, malattia del tessuto connettivo.

TABELLA 25-1		Analisi del liquido sinoviale			
Esame	Valore normale	Non infiammatorio	Infiammatorio	Settico	Emorragico
Aspetto	Limpido	Limpido, giallo	Da limpido a opaco	Opaco	Emorragico
GB/mm ³	<200	0-2.000	>2.000	>20.000	Variabile
Leucociti polimorfonucleati %	<25	<25	≥50	≥75	50-75
Coltura	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

Fattori importanti per l'interpretazione del liquido sinoviale

- L'artrite settica si associa a conte leucocitarie >20.000 e spesso >50.000. Il cutoff di 50.000 non viene più utilizzato a causa dell'abbassamento delle sensibilità, 50-70%, sebbene la specificità sia elevata, 80-90%.¹ La probabilità di una artrite settica aumenta con l'aumentare delle conte. Conte <20.000 si possono osservare nell'infezione gonococcica disseminata.
- Cristalli di urato monosodico: sensibilità 63-78%, specificità 93-100%. Cristalli di calcio pirofosfato diidrato: sensibilità 12-83%, specificità 78-96%. **La presenza di cristalli non esclude l'infezione.**
- Si deve eseguire la colorazione di Gram, ma la sensibilità è bassa. Una colorazione di Gram negativa non esclude l'infezione.

TRATTAMENTO

Gli approcci terapeutici comprendono la somministrazione locale o sistemica di farmaci analgesici, antiinfiammatori, immunomodulatori o immunosoppressori. Il trattamento verrà descritto in ciascuna sezione.

TABELLA 25-2 **Trattamento della gotta in fase acuta**

Opzione terapeutica	Dosaggio	Indicazioni	Controindicazioni
FANS	Di uso comune: Indometacina: 50 mg PO tid. Ibuprofene: 800 mg PO tid. Naprossene: 500 mg bid. Meloxicam: 15 mg al giorno	Considerati terapia di prima linea	CKD, ulcera peptica, o terapia anticoagulante
Colchicina	1.2 mg PO seguiti da 0.6 mg PO 1 h dopo	Considerare nei pazienti che non possono assumere FANS. Più efficace nelle prime 24 h dall'insorgenza dell'attacco	CKD. Evitare l'uso concomitante di carvedilolo o succo di pompelmo (entrambi possono aumentare i livelli sierici di colchicina)
Steroidi intra-articolari (triamcinolone o metilprednisolone)	40 mg intra-articolari per le grandi articolazioni, 10–20 mg per le piccole articolazioni o borse	Considerare nei pazienti con controindicazioni ai FANS e CKD che presentano un attacco monoarticolare Efficaci nelle prime 24 h dell'attacco nel 90% dei pazienti	Si deve escludere una artrite settica
Steroidi orali	Prednisone 40–60 mg una volta al giorno fino all'inizio della risoluzione dell'attacco e successivamente scalare la dose in 7–10 gg	Nei pazienti con fallimento o controindicazioni dei FANS e della colchicina e non idonei per gli steroidi intra-articolari	Cautela nei pazienti con diabete scompensato
Inibitore di IL-1 (anakinra)	100 mg SQ una volta al giorno per 3 gg Se CKD (CrCl < 30) somministrare a giorni alterni	Quando la terapia standard è controindicata o inefficace	Infezione attiva

CKD, insufficienza renale cronica.

coinvolgimento del ginocchio o del polso, anche se può essere interessata qualsiasi articolazione sinoviale.

Esami diagnostici

- Gli esami diagnostici possono essere utili se si sospetta una malattia metabolica sottostante associata alla CPPD, in particolare nei pazienti giovani o nei pazienti con una forma grave di artrite. L'iter diagnostico deve comprendere il dosaggio di calcio, fosforo, PTH (iperparatiroidismo), ferro, capacità totale di legame del ferro, ferritina (emocromatosi), fosfatasi alcalina (ipofosfatasi), e magnesio (ipomagnesemia).
- Analisi del liquido sinoviale
 - **La diagnosi definitiva di CPPD consegue all'identificazione dei cristalli di calcio pirofosfato diidrato** nel liquido sinoviale o alla biopsia tissutale. I cristalli di CPP sono pleomorfi e con una birifrangenza debolmente positiva che li rende più difficili da identificare rispetto ai cristalli di urato. La presenza di cristalli non esclude una infezione coincidente.
 - **Le conte leucocitarie** durante un attacco acuto sono generalmente comprese in un range tra 15000 e 30000 cellule/mm³ con predominanza dei neutrofili.

Imaging

Il deposito di calcio nella cartilagine o condrocalcinosi è un reperto indicativo (ma non diagnostico) di pseudogotta e la sua assenza non la esclude. Si possono osservare osteofiti ad uncino, specialmente nelle MCP, ma diversamente dalla RA, la CPPD non è caratterizzata dalle tipiche erosioni ossee. Se si sospetta la pseudogotta, è possibile richiedere la radiografia dei polsi, delle ginocchia e della sinfisi pubica, che rappresentano le sedi più comuni di condrocalcinosi.

TRATTAMENTO

- Il trattamento mira al controllo dei sintomi. Si deve anche considerare il trattamento delle condizioni associate, sebbene i benefici sulla artrite della CPPD siano sconosciuti.
- **Trattamento sintomatico acuto:** Come nella gotta, la terapia di scelta nella maggior parte dei pazienti consiste in un breve ciclo di FANS ad alte dosi. Anche i corticosteroidi orali, intra-articolari e la colchicina possono alleviare rapidamente i sintomi.
- **Trattamento dei sintomi cronici o ricorrenti:** Si possono utilizzare vari farmaci che includono:
 - FANS
 - Colchicina 0.6 mg PO al giorno o due volte al giorno
 - Metotrexate 5–20 mg PO alla settimana o idrossiclorochina 200–400 mg PO al giorno si possono prescrivere nei casi resistenti

Altre artriti da cristalli

Oltre ai cristalli di urato monosodico e di calcio pirofosfato, altri cristalli possono depositarsi nelle articolazioni e provocare artrite. Questi comprendono i cristalli di fosfato di calcio basico (BCP) e i cristalli di ossalato di calcio.

- I cristalli di apatite/BCP possono provocare periartrite, tendinite, o una artrite distruttiva. Le spalle sono le articolazioni più frequentemente colpite, sia sottoforma di periartrite calcifica o di artrite vera, chiamata sindrome della spalla di Milwaukee.
- I complessi di idrossiapatite e i complessi di BCP si possono identificare solo mediante la microscopia elettronica e la spettroscopia di massa. Perciò, la malattia da depositi di apatite deve essere sospettata quando non sono presenti cristalli nel liquido sinoviale.
- Il trattamento della malattia da depositi di apatite è simile a quello della pseudogotta.

TABELLA 25-4		Manifestazioni cliniche distintive		
Reperto	Spondilite anchilosante	Artrite IBD-associata	Artrite psoriasica	Artrite reattiva
Coinvolgimento assiale	Sacroileite bilaterale, fusioni spinali, colonna dorsale a bamboo	Sacroileite simmetrica	Sacroileite asimmetrica	Meno importante di quella periferica
Coinvolgimento periferico	Più comunemente anche, ginocchia e caviglie	Frequente. Estremità inferiori più interessate di quelle superiori	Frequente. Più comunemente interessate le estremità superiori. Possibile oligoartrite asimmetrica o poliartrite simmetrica	Frequente. Oligoartrite asimmetrica (principalmente a livello delle ginocchia)
Entesite	Frequente	Rara	Frequente	Frequente
Dattilite	Rara	Rara	Frequente	Frequente
Manifestazioni oculari	Uveite	Uveite	Uveite e anche congiuntivite ed episclerite	Prevalentemente congiuntivite. Meno frequentemente uveite e cheratite
Manifestazioni cutanee	Nessuna	Pyoderma gangrenosum, erythema nodosum	Psoriasi, pitting ungueale, onicolisi	Cheratoderma blenorragico, balanite circinata

IBD, malattia infiammatoria intestinale.

- Le articolazioni periferiche devono essere valutate per la presenza di tumefazione, eritema, calore, dolorabilità nella sede di inserzione dei tendini, versamenti articolari e dattilite.
- La cute deve essere attentamente esaminata per la ricerca di evidenze di rash, con particolare attenzione per le aree del cuoio capelluto, delle pieghe glutee e dell'ombelico poichè queste sono le aree comunemente interessate dalla psoriasi e vengono spesso trascurate.

Esami diagnostici

- I marker infiammatori come la VES e la PCR mancano di sensibilità e di specificità e non sono diagnostici.
- L'analisi dell'antigene HLA-B27 non è specifico essendo presente in circa l'8% della popolazione generale sana. Si stima che solo il 5% della popolazione generale con HLA-B27 svilupperà SpA. La prevalenza di HLA-B27 varia nelle SpA, con un range compreso tra il

- ReA: nei pazienti che non rispondono ai FANS e ai DMARD convenzionali, gli anti-TNF hanno prodotto benefici, sebbene non siano approvati dalla FDA per questa indicazione. Il trattamento per l'infezione da *Chlamydia*, se rilevata, è appropriato. Una terapia antibiotica empirica prolungata non si è dimostrata utile.
- **L'iniezione locale di glucocorticoidi** rappresenta una utile misura aggiuntiva.

Gestione chirurgica

Molti pazienti sviluppano osteoporosi a livello delle fusioni spondilistiche della colonna e sono a rischio di fratture spinali. Le procedure chirurgiche per correggere alcune deformità spinali e dell'anca possono comportare una riabilitazione significativa in pazienti scrupolosamente selezionati.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PRINCIPI GENERALI

Definizione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia multisistemica ad eziologia sconosciuta che colpisce principalmente le donne in età fertile. Il rapporto femmine-maschi è di 9:1. È più comune tra gli AfroAmericani e insorge tipicamente nella seconda e terza decade di vita.

Fisiopatologia

La fisiopatologia è multifattoriale e non completamente compresa, con una interazione fra predisposizione genetica e fattori ambientali.

DIAGNOSI

Presentazione clinica

- Le manifestazioni della malattia sono proteiformi, e di varia gravità comprendendo affaticamento, malessere, calo ponderale e febbre fino a citopenie potenzialmente fatali, nefrite, encefalite, vasculite, polmonite, miosite e miocardite.
- La fotosensibilità è considerata un segno caratteristico. Spesso i pazienti manifestano un eritema "a farfalla" a livello dell'area malare con risparmio della zona nasolabiale. Eritemi si possono osservare in tutte le aree esposte alla luce solare. Anche altri sintomi come dolore articolare, affaticamento e ulcere mucose possono essere scatenati dalla luce solare.
- Il coinvolgimento cutaneo viene classificato come acuto, subacuto o cronico. Il lupus subacuto può presentarsi con lesioni anulari o psoriasiformi. Il lupus discoide può manifestarsi da solo o con la malattia sistemica e nel tempo può provocare cicatrici e discromie.
- Il coinvolgimento renale è frequente e, talvolta, può costituire l'unica manifestazione o il quadro di presentazione. Può essere caratterizzato da proteinuria >500 mg/d, ematuria, piuria, o rialzo della creatinina. Si osservano diverse forme di malattia renale associata al LES che possono interessare i compartimenti glomerulare, tubulare, e vascolare del rene.
- I criteri di classificazione vengono impiegati principalmente a scopi di ricerca, ma sono utili da consultare in caso di malattia sospetta. I criteri più recenti EULAR/ACR 2019 sono stati aggiornati partendo dai criteri SLICC 2012 al fine di migliorare la sensibilità e la specificità come pure l'identificazione precoce. Se gli ANA (anticorpi antinucleo) non sono presenti, il paziente non viene classificato come affetto da LES. I pazienti vengono classificati come affetti da LES con un punteggio pari a 10 o più. I criteri EULAR/ACR 2019 possiedono una sensibilità del 96,1% e una specificità del 93,4%.¹¹

- I pazienti con dita gravemente ischemiche devono essere ricoverati e si devono escludere condizioni quali malattie macrovascolari, vasculite o uno stato di ipercoagulabilità. Si può prendere in considerazione una infusione EV di una prostaglandina o di un analogo prostaglandinico.

Terapia chirurgica

- **Il blocco dei gangli simpatici** con un agente anestetico a lunga durata di azione può essere utile quando il paziente mostra ulcerazioni digitali progressive che non migliorano con la terapia medica.
- La simpatectomia digitale chirurgica può essere di beneficio.

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

PRINCIPI GENERALI

Le miopatie infiammatorie idiopatiche sono un gruppo di disordini eterogenei caratterizzati da infiammazione dei muscoli scheletrici. Essi possono essere differenziati in base al coinvolgimento muscolare, alle manifestazioni extramuscolari, a esami sierologici specifici e ai reperti evidenziati con la biopsia muscolare.

Classificazione

- **Dermatomiosite (DM):** è una miopatia infiammatoria associata a debolezza dei muscoli prossimali e a un caratteristico rash cutaneo. La DM include la dermatomiosite clinicamente amiotica (CADM) e la DM ad esordio in età giovanile.
- **Polimiosite (PM):** è una miopatia infiammatoria che si manifesta con debolezza e occasionalmente con dolorabilità della muscolatura prossimale, in assenza del caratteristico rash cutaneo.
- **Sindromi sovrapposte:** miopatia infiammatoria che insorge nel contesto di un'altra malattia reumatica sistemica (cioè, LES, sclerosi sistemica, ecc.).
- **La sindrome anti-sintetasi** è una malattia dello spettro delle miopatie infiammatorie definita dalla presenza di un anticorpo diretto contro una delle numerose aminoacil-transfer RNA (tRNA) sintetasi.
- **Miosite a corpi inclusi (*Inclusion body myositis* – IBM):** miopatia infiammatoria che comunemente coinvolge la muscolatura distale e presenta aspetti caratteristici alla biopsia muscolare.
- **Miosite necrotizzante immuno-mediata (*Immune-mediated necrotizing myositis* – IMNM):** questa miopatia infiammatoria assomiglia alla PM, ma se ne differenzia per la presenza di necrosi muscolare e di un minimo infiltrato infiammatorio alla biopsia muscolare.

DIAGNOSI

Presentazione clinica

- **Debolezza muscolare:** esordio insidioso di debolezza nell'arco di 3-6 mesi. Se l'esordio si verifica in meno di 2 mesi, sospettare la IMNM. Tutte le forme, ad eccezione della IBM, colpiscono la muscolatura prossimale in modo simmetrico. L'IBM può presentarsi con un coinvolgimento muscolare asimmetrico e distale. Una piccola percentuale di pazienti può dimostrare un interessamento muscolare bulbare. In generale, il dolore muscolare è assente o minimo.
- **Cutanea:** si presenta nella DM e può precedere l'insorgenza della miopatia. Il reperto più specifico è costituito dalle papule di Gottron, che consistono in papule violacee localizzate a livello del dorso delle articolazioni MCP e PIP, polsi, gomiti e ginocchia. Altri reperti includono un rash eritematoso fotosensibile a livello del volto, del cuoio capelluto, della superficie anteriore del torace (segno della V), e della schiena e delle spalle (segno dello scialle) e una discromia violacea a livello delle palpebre superiori nota come rash eliotropo. La calcinosi è comune nella DM giovanile e talvolta, insorge nei pazienti adulti con DM. I pazienti con

sindrome anti-sintetasi possono sviluppare una cute ipercheratosica, fissurata a livello delle superfici palmare e laterale delle dita della mano, chiamata “mani da meccanico.”

- Artrite: nella DM e nella sindrome anti-sintetasi si possono osservare dolore articolare di lieve entità e tumefazione delle piccole articolazioni.
- Polmonare: ILD è spesso associata alla DM. Altre manifestazioni meno frequenti comprendono emorragia alveolare diffusa o pneumopatia restrittiva secondaria alla debolezza muscolare.
- Cardiaca: possono svilupparsi mio/pericardite, anomalie della conduzione. L'insufficienza cardiaca è rara.
- Gastrointestinale: nella DM si possono osservare disfagia e polmonite ab ingestis.

Esami diagnostici

- Livelli elevati di enzimi muscolari: creatin chinasi (CK), aldolasi, transaminasi e lattico deidrogenasi (LDH). La CK può essere normale e solo lievemente (fino a 10 volte il limite superiore di normalità) elevata nella IBM, moderatamente elevata nella DM e nella PM e molto elevata nella IMNM (>50 volte il limite superiore di anormalità).
- Autoanticorpi: solitamente vengono divisi in due tipi: **anticorpi miosite-specifici (MSA)** e **anticorpi miosite-associati (MAA)**. Gli MSA si rilevano principalmente nei pazienti con miopatie infiammatorie, mentre gli MAA si rilevano nei pazienti con altre malattie autoimmuni che si possono associare alla miosite. Differenti anticorpi si associano a differenti manifestazioni cliniche e hanno implicazioni terapeutiche e prognostiche diverse (Tab. 25-6).

TABELLA 25-6 Anticorpi miosite-specifici (MSA)	
Anticorpo	Presentazione clinica
Dermatomiosite	
Mi-2	Classico rash DM. Prognosi eccellente
MDA-5	DM clinicamente amiotopica, ILD rapidamente progressiva, ulcere cutanee, artrite. Elevate morbilità e mortalità
TIF-1(p155/140)	Classico rash DM, solitamente grave. Forte associazione con tumori maligni
NXP2	Classico rash DM, calcificazioni sottocutanee (specialmente nella DM giovanile). Associato a tumori maligni
SAE	Classico rash DM
Sindrome anti-sintetasi	
Anticorpi anti-sintetasi: Jo 1 (il più comune), PL 7, PL 12, EJ, OJ, KS, Zo, Ha	Miosite, rash, ILD, fenomeno di Raynaud, mani da meccanico, artrite
Miosite necrotizzante immuno-mediata	
SRP	Grave debolezza, livelli molto elevati di CK, miocardite e disfagia
HMGCR	Livelli elevati di CK, associata all'uso di statine (fino al 50% dei casi è naïve alle statine)
Miosite a corpi inclusi	
cN1A	La più comune IIM nei pazienti di età superiore a 50 anni. Debolezza muscolare asimmetrica insidiosa

DM, dermatomiosite, IIM, miopatia infiammatoria idiopatica; ILD, malattia polmonare interstiziale.