SNLG Regioni 26

Reumatologia

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE TOSCANA

Data di pubblicazione: 2014
Data del primo aggiornamento: 2018

Autori

Coordinatore
Marco Matucci Cerinic, ordinario di Reumatologia Università di Firenze

Chiara Baldini, ricercatrice UO Reumatologia, AOU Pisana
Francesca Bandinelli, medico, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, sezione Reumatologia, Università degli studi di Firenze
Simone Barsotti, specializzando in Reumatologia, Università degli studi di Pisa
Laura Bazzichi, dirigente medico, UO Reumatologia, AOU Pisana
Francesca Bellisai, dirigente medico UOC Reumatologia, AOU Senese
Eleonora Bellucci, specializzanda in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Maurizio Benucci, dirigente medico, UOS Reumatologia, ASL 10 Firenze
Ilaria Bertoldi, assegnista di ricerca, Dipartimento di Medicina, chirurgia e neuroscienze, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Siena
Giovanni Biasi, dirigente medico I livello UOC Reumatologia, AOU Senese
Stefano Bombardieri, professore ordinario di Reumatologia, Università degli studi di Pisa, direttore UO Reumatologia universitaria, AOU Pisana
Maria Luisa Brandi, direttore SOD Malattie del metabolismo minerale e osseo, AOU Careggi, Firenze
Cosimo Bruni, specializzando in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Andrea Calabrò, specializzando in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Luca Cantarini, assegnista di ricerca, Dipartimento di Medicina, chirurgia e neuroscienze, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Siena
Fabrizio Cantini, direttore UOC di Reumatologia, Azienda USL 4, Prato
Rolando Cimaz, professore associato Università di Firenze, AOU Meyer, Firenze
Riccardo Cecchetti, responsabile Struttura organizzativa di reumatologia e day service, Azienda USL 5, Pisa, Ospedale di Pontedera (PI)
Francesca Chiarini, dirigente medico specialista in Allergologia e immunologia clinica, Azienda USL 4, Prato
Luisella Cianferotti, ricercatrice di Endocrinologia, Università degli studi di Firenze
Claudio Cricelli, medico di Medicina generale
Rossella De Luca, specializzanda in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Alessandra Della Rossa, dirigente medico ospedaliero, UO Reumatologia, ospedale Santa Chiara, AOU Pisana
Angela Del Rosso, professore a contratto, docente di Reumatologia, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Firenze
Ombretta Di Munno, professore associato di Reumatologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Pisa
Valentina Di Sabatino, contrattista, Dipartimento di Medicina, chirurgia e neuroscienze, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Siena
Giacomo Emmi, specialista in Immunologia clinica, dottorando di ricerca, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, Università degli studi di Firenze
Lorenzo Emmi, responsabile Centro di riferimento regionale malattie autoimmuni sistemiche, AOU Careggi, Firenze

Fernanda Falcini, professore associato Università degli studi di Firenze, Scuola di specializzazione in Reumatologia
Alessia Fabbri, specializzanda in Medicina interna, SOD Medicina interna a orientamento all'alta complessità assistenziale 3, AOU Careggi, Firenze
Georgios Filippou, assegnista di ricerca, Dipartimento di Medicina, chirurgia e neuroscienze, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Siena
Bruno Frediani, professore associato di Reumatologia, Università degli studi di Siena
Mauro Galeazzi, direttore UOC Reumatologia, AOU Senese
Felice Galluccio, specializzando in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Renato Giannelli, presidente ATMaR Onlus - Associazione toscana malati reumatici
Leonardo Giovannini, specializzando in Reumatologia, SOD Biomedicina C, AOU Careggi, Firenze
Serena Guiducci, Dipartimento di Biomedicina, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Firenze
Massimo Innocenti, direttore SOD complessa Ortopedia 1, AOU Careggi, Firenze
Silvia Linari, dirigente medico specialista in Ematologia, Centro di riferimento regionale coagulopatie congenite, AOU Careggi, Firenze
Susanna Maddali Bongi, ricercatrice, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, Università degli studi di Firenze
Alessandro Mannoni, specialista in Reumatologia, Servizio di reumatologia, SOC Medicina interna ospedale S. Maria Nuova, Azienda Sanitaria Firenze
Gemma Marcucci, specialista in Endocrinologia e malattie del metabolismo, SOD Malattie del metabolismo minerale e osseo, AOU Careggi, Firenze
Gabriella Marin, responsabile Sezione semplice reumatologia, Azienda USL 10, Firenze
Daniela Melchiorre, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, sezione di Reumatologia, Università degli studi di Firenze
Alberto Moggi Pignone, direttore SOD complessa Medicina interna a orientamento all'alta complessità assistenziale 3, AOU Careggi, Firenze
Massimo Morfini, presidente AICE (Associazione italiana centri emofilia)
Marta Mosca, professore associato, Università degli Studi di Pisa
Rossella Neri, dirigente medico I livello, UO Reumatologia, AOU Pisana
Francesco Porta, dirigente medico, SOD Reumatologia, AOU Careggi, Firenze
Domenico Prisco, direttore SOD Patologia medica, AOU Careggi, Firenze
Luciano Sabadini, direttore UOS di Reumatologia, Azienda USL 8, Arezzo
Madalina Sacu Oana, specialista in Reumatologia, UO Reumatologia, Azienda USL 8, Arezzo
Paolo Scarsella, specialista in Anestesia e rianimazione, coordinatore del Centro multidisciplinare di terapia del dolore Azienda Sanitaria Firenze
Fabrizio Sigismondi, laureato in Fisioterapia, specializzato in Riabilitazione reumatologica, Villa Donatello, Firenze
Elena Silvestri, specialista in Immunologia clinica, dottoranda di ricerca Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, AOU Careggi, Firenze
Gabriele Simonini, specialista in Pediatria, specialista in Reumatologia, ricercatore NEUROFARBA, Università di Firenze, UO di Reumatologia Pediatrica AOU Meyer, Firenze
Danilo Squatrito, specialista in Immunologia clinica, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, AOU Careggi, Firenze

Rosaria Talarico, Unità operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Pisa

❖ ❖ ❖

Capitoli e relativi autori

MALATTIE AUTOIMMUNI E ARTICOLARI INFIAMMATORIE

Artriti e spondiloartriti

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite idiopatica giovanile
Rolando Cimaz, Riccardo Cecchetti, Simone Barsotti, Renato Giannelli, Rossella Neri, Luciano Sabadini

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artropatia emofilica
Silvia Linari, Massimo Innocenti, Daniela Melchiorre, Massimo Morfini

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: spondilite anchilosante e spondilite associata a malattia cronica intestinale
e
Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: artrite psoriasica
Francesca Bandinelli, Fabrizio Cantini

Malattie autoinfiammatorie

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie autoinfiammatorie
Luca Cantarini, Gabriele Simonini

Connettiviti

Linee guida per la diagnosi e la terapia del lupus eritematoso sistemico (LES)
Lorenzo Emmi, Marta Mosca

Linee guida per diagnosi e la terapia della sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Francesca Bellisai, Stefano Bombardieri, Mauro Galeazzi

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle connettiviti indifferenziate
e
Linee guida per la diagnosi e la terapia della connettivite mista
Marta Mosca

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare
Alessia Fabbri, Alberto Moggi Pignone

Linea guida per la diagnosi e la terapia della poli/dermatomiosite
Simone Barsotti, Lorenzo Emmi, Rossella Neri

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Sjögren primitiva
Chiara Baldini, Susanna Maddali Bongi

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sclerosi sistemica
Rossella De Luca, Serena Guiducci, Marco Matucci Cerinic

Malattia reumatica

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia reumatica
Fernanda Falcini

❖ ❖ ❖

MALATTIE DEGENERATIVE ARTICOLARI E DELL'OSSO

Malattie dell'osso

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi
Bruno Frediani

Linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi
Maria Luisa Brandi, Ombretta Di Munno, Luisella Cianferotti, Gemma Marcucci, Gabriella Marin

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteomielite
Eleonora Bellucci, Cosimo Bruni, Andrea Calabrò, Georgios Filippou, Felice Galluccio, Leonardo Giovannini, Francesco Porta

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteonecrosi
Eleonora Bellucci, Cosimo Bruni, Andrea Calabrò, Georgios Filippou, Felice Galluccio, Leonardo Giovannini, Francesco Porta

Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget
Bruno Frediani

Malattie degenerative e malattie da microcristalli

Linee guida per la diagnosi e la terapia della gotta
e
Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio
Georgios Filippou, Francesco Porta

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrosi delle articolazioni periferiche
Ilaria Bertoldi, Claudio Cricelli, Alessandro Mannoni

❖ ❖ ❖

VASCULITI E MISCELLANEA REUMATOLOGICA

Vasculiti

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Schönlein Henoch
Fernanda Falcini

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'arterite temporale
Stefano Bombardieri, Rosaria Talarico

Linee guida per la diagnosi e la terapia della crioglobulinemia
Alessandra Della Rossa, Stefano Bombardieri

Linee guida per la diagnosi e la terapia della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA o sindrome di Churg-Strauss)
Giacomo Emmi, Lorenzo Emmi, Domenico Prisco, Elena Silvestri, Danilo Squatrito

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Cogan
Maurizio Benucci

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Behçet
Giacomo Emmi, Lorenzo Emmi, Domenico Prisco, Elena Silvestri, Danilo Squatrito

Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia di Kawasaki
Fernanda Falcini

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle granulomatosi con poliangioite (ex granulomatosi di Wegener)
Francesca Chiarini, Giacomo Emmi, Lorenzo Emmi, Domenico Prisco, Elena Silvestri, Danilo Squatrito

Miscellanea

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'eritema nodoso
Eleonora Bellucci, Cosimo Bruni, Andrea Calabrò, Georgios Filippou, Felice Galluccio, Leonardo Giovannini, Francesco Porta

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle sindromi dolorose loco-regionali
Alessandro Mannoni

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle artropatie neurogene
Madalina Sacu Oana

Linee guida per la diagnosi e la terapia di lombalgia, dorsalgia, cervicalgia
Francesca Bandinelli, Angela Del Rosso, Alessandro Mannoni, Daniela Melchiorre

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome del tunnel carpale
Eleonora Bellucci, Cosimo Bruni, Andrea Calabrò, Georgios Filippou, Felice Galluccio, Leonardo Giovannini, Francesco Porta

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome dolorosa regionale complessa (algodistrofia)
Alessandro Mannoni, Paolo Scarsella

Linee guida per la diagnosi e la terapia della polimialgia reumatica
Stefano Bombardieri, Alessandra Della Rossa, Rosaria Talarico

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome fibromialgica
Laura Bazzichi, Giovanni Biasi, Valentina Di Sabatino

Linee guida per la riabilitazione reumatologica
Angela Del Rosso, Susanna Maddali Bongi, Fabrizio Sigismondi

Conflitti d'interesse
Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni
(Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

I Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.

V Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.

VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).

B Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.

E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Regione Toscana - Giunta Regionale
Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»
Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza
Antonio Panti
Cristiana Baggiani
Mario Barresi
Simona Dei
Giuseppe Figlini
Gian Franco Gensini
Danilo Massai
Grazia Panigada
Branka Vujovic

Settore Qualità dei servizi, governo clinico e partecipazione
Marco Menchini

Hanno collaborato
Maria Bailo
Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale
Simonetta Pagliani (redazione)
Giovanna Smiriglia (grafica)
Massimo Demma (disegno pag. 158)
Zadig srl - via Ampére 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.
Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Luigi Marroni

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.
L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo: www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	pag.	9
Presentazione	«	**11**
SEZIONE 1. Malattie autoimmuni e articolari infiammatorie	«	**21**
Artriti e spondiloartriti	«	**23**
Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite idiopatica giovanile	«	**24**
Definizione	«	24
Clinica	«	24
Diagnosi	«	30
Prognosi	«	30
Terapia	«	30
Linee guida per la diagnosi e la terapia delle artropatie neurogene	«	**33**
Definizione	«	33
Clinica	«	33
Diagnosi	«	33
Terapia	«	34
Raccomandazioni finali	«	36
Bibliografia	«	37
Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite reumatoide	«	**39**
Definizione	«	39
Diagnosi	«	39
Prognosi	«	43
Trattamento dell'artrite reumatoide e suo monitoraggio	«	44
Screening antitubercolare e monitoraggio bioumorale	«	47
Farmaci biosimilari	«	48
Bibliografia	«	49
Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite emofilica	«	**51**
Definizione	«	51
Patogenesi	«	51
Diagnosi	«	52
Terapia	«	53
Bibliografia	«	55
Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: spondilite anchilosante e spondilite associata a malattia cronica intestinale	«	**56**
Definizione	«	56
Introduzione	«	56
Diagnosi	«	58
Monitoraggio	«	59
Terapia	«	60
Bibliografia	«	62

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: artrite psoriasica **65**
Definizione « 65
Terapia « 65
Bibliografia « 69

Malattie autoinfiammatorie « **73**
Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie autoinfiammatorie « **74**
Definizione « 74
Classificazione « 74
Clinica « 75
Diagnosi « 75
Terapia « 81
Bibliografia « 82

Connettiviti « **85**
Linee guida per la diagnosi e la terapia del lupus eritematoso sistemico (LES) « **86**
Definizione ed epidemiologia « 86
Clinica « 86
Diagnosi « 89
Monitoraggio « 89
Bibliografia « 91
Appendice: terapia « 93

Linee guida per diagnosi e la terapia della sindrome da anticorpi antifosfolipidi « **96**
Definizione « 96
Epidemiologia « 97
Patogenesi « 97
Diagnosi « 97
Terapia « 98
Bibliografia « 100

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle connettiviti indifferenziate « **101**
Definizione « 101
Epidemiologia « 101
Clinica « 101
Diagnosi « 102
Monitoraggio « 102
Terapia « 102
Bibliografia « 103

Linee guida per la diagnosi e la terapia della connettivite mista « **105**
Definizione « 105
Clinica « 105
Monitoraggio « 107

Terapia « 107
Bibliografia « 107

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare « 109
Definizione « 109
Diagnosi « 109
Terapia « 113
Bibliografia « 116

Linea guida per la diagnosi e la terapia della poli/dermatomiosite « 118
Definizione « 118
Epidemiologia « 118
Classificazione « 118
Clinica « 118
Diagnosi « 118
Terapia « 122
Bibliografia « 124

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Sjögren primitiva « 125
Definizione « 125
Diagnosi « 125
Monitoraggio « 127
Terapia « 128
Bibliografia « 129

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sclerosi sistemica « 130
Definizione « 130
Clinica « 130
Diagnosi « 132
Terapia « 136

Malattia reumatica « 139
Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia reumatica « 140
Definizione « 140
Epidemiologia « 140
Eziopatogenesi « 141
Clinica « 141
Diagnosi « 144
Terapia « 147
Bibliografia « 150

SEZIONE 2. Malattie degenerative articolari e dell'osso « 151
Malattie dell'osso « 153
Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi « 154
Definizione « 154

Epidemiologia « 154
Clinica « 155
Diagnosi « 157
Monitoraggio « 159
Osteoporosi nel maschio « 161
Prevenzione dell'osteoporosi « 162
Terapia « 165

Linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi « 169
Definizione « 169
Raccomandazioni e valutazione dei pazienti che iniziano una terapia con GC per ≥3 mesi « 169
Prevenzione e trattamento della GIO « 172
Prevenzione e trattamento della GIO negli uomini con età <50 anni e nelle donne in età premenopausale a elevato rischio di frattura « 175
Raccomandazioni finali, diagnostiche e terapeutiche « 176
Bibliografia « 177

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteomielite « 179
Definizione « 179
Patogenesi « 179
Eziologia « 179
Clinica « 180
Diagnosi « 181
Terapia « 182
Bibliografia « 183

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteonecrosi « 184
Definizione « 184
Epidemiologia « 184
Patogenesi « 184
Clinica « 184
Diagnosi: indagini strumentali « 186
Terapia « 188
Osteonecrosi secondaria a terapia con bifosfonati « 190
Bibliografia « 191

Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget « 193
Definizione « 193
Epidemiologia « 193
Eziopatogenesi « 193
Clinica « 193
Diagnosi « 194
Terapia « 196

Bibliografia « 201

Malattie degenerative e malattie da microcristalli « 203
Linee guida per la diagnosi e la terapia della gotta « 204
Definizione « 204
Diagnosi « 204
Terapia « 204
Bibliografia « 207

Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio « 211
Definizione « 211
Raccomandazioni finali « 211
Bibliografia « 214

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrosi delle articolazioni periferiche « 217
Definizione « 217
Clinica « 217
Diagnosi « 217
Terapia « 218
Bibliografia « 220

SEZIONE 3. Vasculiti e miscellanea reumatologica « 223
Vasculiti « 225
Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Schönlein Henoch « 226
Definizione « 226
Epidemiologia « 226
Eziologia « 227
Patogenesi « 227
Clinica « 227
Diagnosi « 229
Terapia « 230
Prognosi « 231
Monitoraggio « 231
Bibliografia « 231

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'arterite temporale « 233
Definizione « 233
Epidemiologia « 233
Clinica « 233
Diagnosi « 235
Terapia « 237
Monitoraggio « 240
Bibliografia « 240

Linee guida per la diagnosi e la terapia della crioglobulinemia « **241**
Definizione « 241
Epidemiologia « 241
Clinica « 241
Prognosi « 243
Diagnosi « 243
Terapia « 244
Bibliografia « 247

Linee guida per la diagnosi e la terapia della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA o sindrome di Churg-Strauss) « **249**
Definizione « 249
Clinica « 249
Diagnosi « 250
Terapia « 253
Bibliografia « 255

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Cogan « **256**
Definizione « 256
Epidemiologia « 256
Clinica « 256
Criteri diagnostici di Haynes « 256
Diagnosi « 257
Terapia « 257
Bibliografia « 258

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Behçet « **259**
Introduzione « 259
Clinica « 259
Diagnosi « 260
Terapia « 262
Bibliografia « 263

Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia di Kawasaki « **264**
Definizione « 264
Clinica « 266
Diagnosi « 267
Terapia « 272
Monitoraggio « 278
Raccomandazioni per la prevenzione del rischio cardiovascolare « 280
Idoneità sportiva « 281
Bibliografia « 283

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle granulomatosi con poliangioite (ex granulomatosi di Wegener) « **287**

Definizione « 287
Epidemiologia « 287
Clinica « 288
Diagnosi « 289
Terapia « 290
Raccomandazioni EULAR per la gestione delle vasculiti dei vasi di piccolo e medio calibro « 292
Bibliografia « 293

Miscellanea « 295
Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'eritema nodoso « 296
Definizione « 296
Epidemiologia « 296
Patogenesi e istopatologia « 296
Eziologia e fattori scatenanti « 296
Diagnosi « 297
Esami di laboratorio e strumentali « 298
Diagnosi differenziale « 298
Terapia « 299

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle sindromi dolorose loco-regionali « 300
Definizione « 300
Patologie extrarticolari della spalla « 300
Patologie extrarticolari del polso e della mano « 302
Patologie extrarticolari dell'arto inferiore « 303
Bibliografia « 304

Linee guida per la diagnosi e la terapia di lombalgia, dorsalgia, cervicalgia « 305
Definizione « 305
Clinica « 305
Diagnosi « 307
Terapia « 309
Bibliografia « 314

Linee guida per la riabilitazione reumatologica « 315
Caratteristiche della riabilitazione reumatologica « 315
Prove d'efficacia della riabilitazione reumatologica « 317
Raccomandazioni finali « 322
Bibliografia « 324

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome del tunnel carpale « 328
Definizione « 328
Epidemiologia « 328
Premesse di anatomia « 328
Patogenesi ed eziologia « 329

Clinica « 330
Diagnosi « 330
Terapia « 331
Bibliografia « 333

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome dolorosa regionale complessa (algodistrofia) « 334
Definizione « 334
Diagnosi « 334
Terapia « 334
Bibliografia « 335

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome fibromialgica « 336
Definizione « 336
Clinica « 336
Diagnosi « 338
Terapia « 338
Bibliografia « 341

Linee guida per la diagnosi e la terapia della polimialgia reumatica « 343
Definizione « 343
Epidemiologia « 343
Clinica « 343
Diagnosi « 344
Prognosi e terapia « 345
Bibliografia « 346

Sezione 1.
Malattie autoimmuni e articolari infiammatorie

Artriti e spondiloartriti

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite idiopatica giovanile

Definizione

L'AIG (*Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA, con termine anglosassone) è la più frequente fra le malattie reumatiche croniche dell'età pediatrica. L'attuale classificazione della AIG, proposta nel 1997 e ulteriormente revisionata nel 2001 dal Pediatric Standing Committee of International League of the Association for Rheumatology, prevede 7 diverse categorie d'esordio. Con AIG, si definisce un'artrite di origine sconosciuta che inizia prima dei 16 anni e che persiste per almeno 6 settimane e pertanto è definita cronica. La specifica "origine sconosciuta" sottolinea che quella di AIG è una diagnosi di esclusione, posta dopo che tutte le cause note e/o associate ad artrite siano state considerate ed escluse. Il tipo di esordio dell'artrite è determinato sulla base delle caratteristiche cliniche della malattia nei primi 6 mesi. Le articolazioni sono contate singolarmente a eccezione di quelle del carpo, del tarso e del rachide cervicale che contano per un'articolazione complessiva. Tipico del quadro è il riscontro, in associazione alla tumefazione, di rigidità articolare dopo periodi d'immobilità, in particolare dopo il riposo notturno (rigidità mattutina), di entità e durata variabile in proporzione al numero e al tipo di articolazioni interessate.

Clinica

AIG sistemica

Si definisce sistemica l'artrite in una o più articolazioni associata o preceduta da febbre della durata di almeno due settimane, rilevata in almeno 3 giorni consecutivi e accompagnata da uno o più dei seguenti segni:

- *rash* evanescente;
- linfoadenomegalia generalizzata;
- epatomegalia e/o splenomegalia;
- sierosite.

Può insorgere a qualsiasi età, con 2 picchi di maggiore incidenza, il primo tra 1 e 4 anni e l'altro tra i 10 e 12 anni; colpisce con uguale frequenza maschi e femmine. La febbre si presenta con caratteristico andamento a picchi, uno o due il giorno, per lo più nel tardo pomeriggio o la sera, raggiungendo anche i 39°C con ritorno rapido alla normo/ipotermia. Alla febbre si associano il caratteristico *rash* evanescente, talora pruriginoso, di tipo maculo-papulare, color rosa salmone, al livello del tronco e delle estremità prossimali, a tipica comparsa con ogni puntata febbrile; l'epatosplenomegalia e la linfoadenomegalia, per lo più simmetrica e polidistrettuale e le sierositi (pericarditi, peritoniti, pleuriti).
Le manifestazioni sistemiche possono durare da settimane a mesi e avere un andamento ricorrente.

Il coinvolgimento di poche o molte articolazioni a carico delle grandi e/o delle piccole, per lo più di tipo simmetrico, può manifestarsi in tempi successivi (settimane o anche mesi dall'insorgenza della febbre); la presenza dell'artrite è tuttavia criterio necessario per porre diagnosi di certezza di AIG. Gli ANA sono riscontrati raramente e a titolo basso.
Complicanza temibile (potenzialmente fatale) in corso di AIG sistemica in fase di attività è lo sviluppo di **sindrome di attivazione macrofagica** (MAS), quadro d'insufficienza multiorgano, conseguente all'attivazione linfocitaria incontrollata, da sospettare in caso di brusca caduta dei valori di VES, fibrinogeno e piastrine.
Contrariamente a tutti gli altri 6 tipi di esordio, la forma sistemica non sviluppa mai segni di interessamento oculare quale l'uveite.
La prognosi dell'AIG sistemica è molto variabile, ma tipicamente possono essere individuati due gruppi:

- I gruppo: 40% dei casi, nel quale l'artrite è modesta, coinvolge una o poche articolazioni, è ben controllata dalla terapia e si risolve con la scomparsa della febbre. Il quadro sistemico può essere monociclico o, in caso di recidive, per lo più in coincidenza d'infezioni, policiclico, ma per la maggior parte la patologia tende alla remissione senza o con minime sequele della funzione articolare.
- II gruppo: 60% dei casi, include soggetti con evoluzione a interessamento poliarticolare, con prognosi articolare variabile. A questo gruppo appartiene un sottogruppo che interessa meno del 5% di tutti i casi di AIG, caratterizzato da un quadro articolare aggressivo, evolutivo e additivo, scarsamente responsivo alla terapia con farmaci di fondo e a prognosi altamente sfavorevole. Per le caratteristiche peculiari di questa forma, diversa dagli altri tipi di esordio di AIG e molto più simile alle caratteristiche delle sindromi auto-infiammatorie, è molto probabile che in un prossimo futuro la AIG sistemica venga scorporata dalla classificazione della AIG e costituisca piuttosto una forma specifica di sindrome auto-infiammatoria*.

* Il termine "malattie autoinfiammatorie" designa un gruppo di patologie secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria. L'esordio clinico è precoce, solitamente nei primi 10 anni di vita, ma il ritardo nella diagnosi è comune.

AIG oligoarticolare

Si definisce oligoarticolare l'artrite che coinvolge da 1 a 4 articolazioni durante i primi 6 mesi di malattia. Rappresenta da sola circa il 60% di tutti i casi di AIG. Dopo i primi 6 mesi di malattia, se il quadro articolare non interessa più di 4 articolazioni, si definisce persistente, mentre in caso di estensione a più di 4 articolazioni, si definisce estesa. A esordio precoce, in particolare prima dei 4 anni di vita, colpisce soprattutto le bambine. In genere sono interessate le grandi articolazioni, spesso in forma monoarticolare, ginocchio e tibiotarsica in primis; all'esordio, in forma monoarticolare, non sono mai interessate le coxofemorali e le spalle e molto raramente il gomito. L'articolazione temporo-mandibolare, invece, può essere interessata anche come forma monoarticolare isolata. Gli ANA sono positivi in almeno il 50% dei casi. In questo tipo di AIG non ci sono manifestazioni sistemiche. L'unico rischio d'interessamento d'organo riguarda lo sviluppo di uveite cro-

nica, un'infiammazione cronica non granulomatosa dell'occhio che coinvolge l'iride e il corpo ciliare. La complicanza è particolarmente grave e, se non adeguatamente e tempestivamente trattata, può portare a deficit del visus irreversibile. L'esordio, clinicamente asintomatico, è insidioso e solo un controllo costante con lampada a fessura permette di fare diagnosi e monitorare eventuali recidive. Il rischio di uveite è più alto in bambine con ANA positivi all'esordio e con aplotipo HLA DR5. In un'alta percentuale dei casi, l'artrite rimane localizzata a poche articolazioni e nella maggior parte dei bambini tende ad andare in remissione.
Sono segni prognostici negativi dell'AIG a esordio oligoarticolare:
- artrite delle coxofemorali o del rachide cervicale;
- artrite di caviglia o polso e aumento marcato o protratto degli indici di flogosi;
- danni radiologicamente rilevabili alle articolazioni (erosioni/addensamento).

AIG poliarticolare con FR negativo

Rappresenta circa il 30-35% di tutte le forme di artrite idiopatica giovanile e interessa, nei i primi 6 mesi di malattia, 5 o più articolazioni. Il dosaggio del fattore reumatoide (FR), in almeno due successive determinazioni a distanza di 3 mesi dall'esordio, è negativo. Questo tipo di esordio è caratterizzato dall'interessamento articolare delle piccole e delle grandi articolazioni, con distribuzione preferenzialmente simmetrica: nessuna articolazione è risparmiata. Le manifestazioni sistemiche, se presenti, sono di minore entità e durata rispetto all'AIG sistemica e includono febbricola, lieve linfoadenomegalia ed epatosplenomegalia; l'uveite cronica è più rara che nell'oligoartrite. Le femmine sono più colpite dei maschi. La positività degli ANA si riscontra in circa il 50 % dei casi. L'evoluzione di questa forma è estremamente variabile: dipende dal numero delle articolazioni coinvolte, dalla precocità della diagnosi e dalla modalità del trattamento.
Sono segni prognostici negativi:
- artrite delle coxofemorali e del rachide cervicale;
- positività del FR;
- documentazione radiologica del danno articolare.

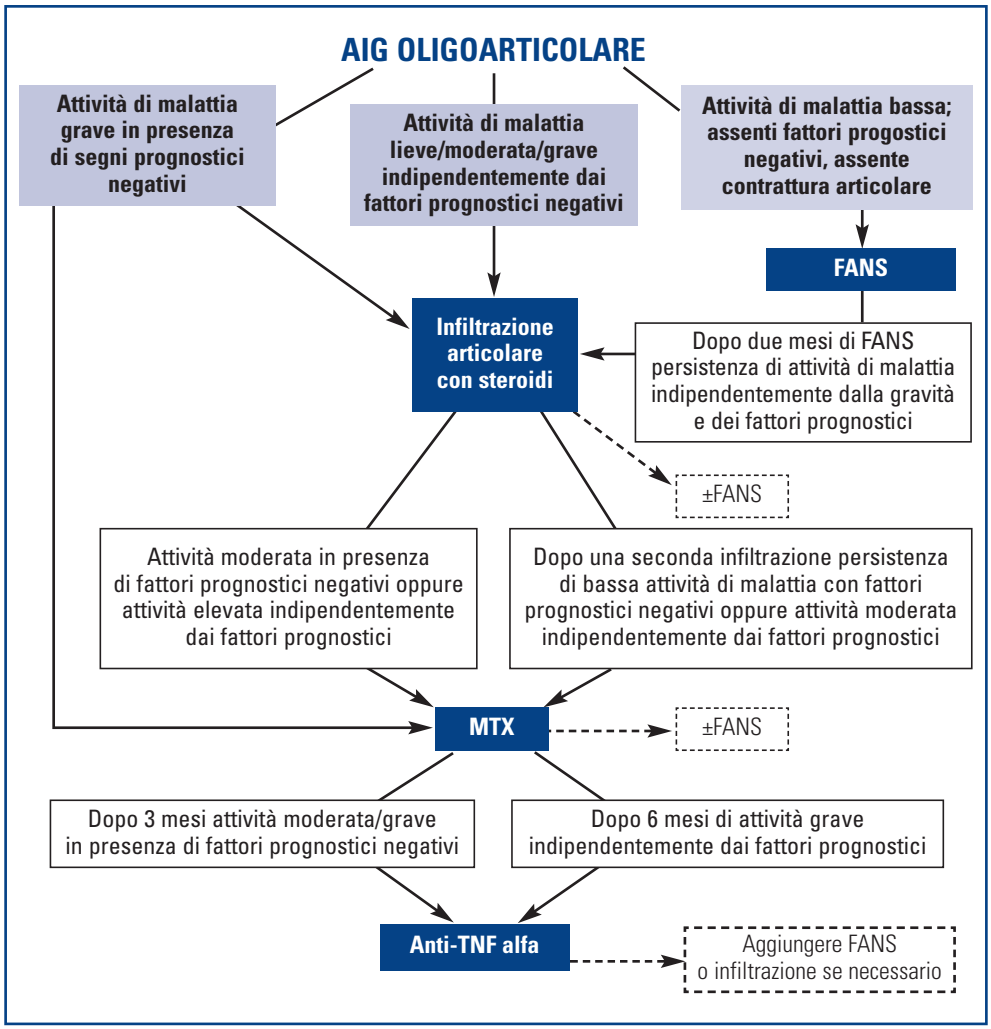
Tabella 1. Livelli di attività di malattia dell'AIG a esordio oligoarticolare

Attività bassa	Attività alta
≤1 articolazioni attive	≥2 articolazioni attive
non indici di flogosi	VES, PCR raddoppiate rispetto ai valori normali

Tabella 2. Stati di attività dell'AIG poliarticolare

Attività bassa	Attività elevata
≤4 articolazioni attive	≥8 articolazioni attive
VES, PCR nella norma	VES o PCR raddoppiate

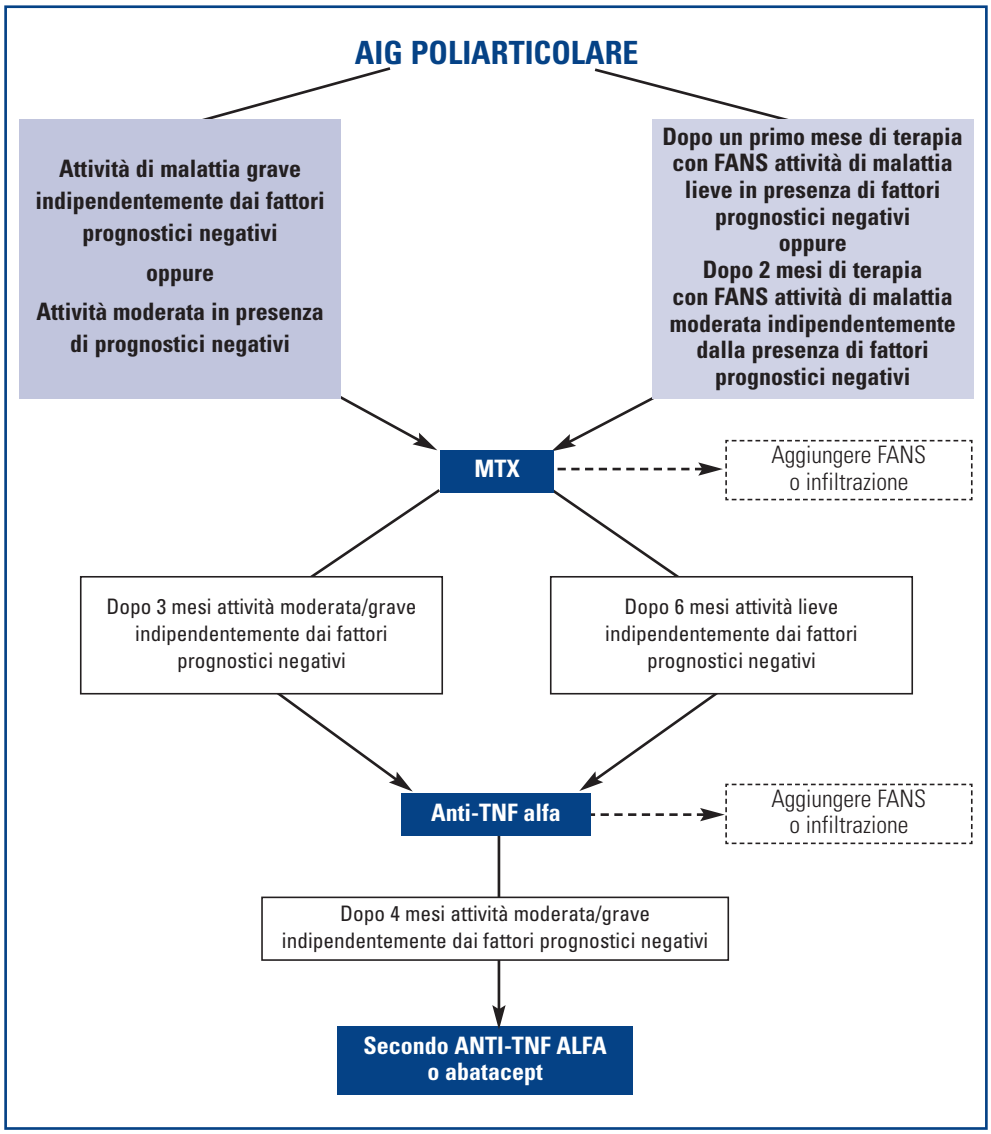
Figura 1. AIG oligoarticolare



AIG poliarticolare con FR positivo

Rappresenta non più del 5% di tutte le forme di AIG ed è considerata l'esordio giovanile dell'artrite reumatoide dell'adulto; interessa 5 o più articolazioni nei primi 6 mesi di malattia e il FR è positivo in almeno 2 determinazioni successive, a 3 mesi dall'esordio della malattia. Sono colpite quasi esclusivamente le femmine adolescenti. Possono essere talora presenti manifestazioni sistemiche quali febbre, vasculite o polisierosite. L'artrite coinvolge precocemente e in modo simmetrico le articolazioni delle mani e, come l'artrite reumatoide dell'adulto, è aggressiva e rapidamente evolutiva con comparsa precoce di erosioni radiologicamente documentabili (vedi la figura 2 a pag. 28).

Figura 2. AIG poliarticolare



Artrite psoriasica

Si pone diagnosi di artrite psoriasica quando vi è il contemporaneo riscontro di artrite e di psoriasi oppure di artrite e di almeno due segni tra questi:

- dattilite;
- alterazioni ungueali (infossamenti, onicolisi);
- psoriasi in un parente di 1° grado.

Questa forma di artrite, che rappresenta non più del 15% dei casi di AIG, predilige il sesso femminile. La psoriasi segue per lo più l'artrite anche a distanza di anni e solo in alcuni casi la precede. Gli ANA sono positivi in oltre il 50% dei soggetti.
Le articolazioni sono colpite in modo asimmetrico; è frequente l'infiammazione delle guaine tendinee dei tendini flessori e l'aspetto "a salsicciotto" di un solo dito della mano o del piede (dattilite). Presenta lo stesso rischio di coinvolgimento oculare della forma oligoarticolare. L'esordio può essere oligoarticolare, ma il decorso è poliarticolare nella maggior parte dei casi.

AIG artrite-entesite

Per difficoltà di classificazione, la stima della percentuale di AIG che presenta questo tipo di esordio varia dal 3 al 25%. La definizione prevede la presenza contemporanea di artrite ed entesite (infiammazione all'inserzione di tendini o legamenti) oppure di artrite o di entesite, in associazione ad almeno 2 dei seguenti segni o sintomi:

- dolore al livello delle articolazioni sacroiliache e/o di dolore di tipo infiammatorio al rachide lombo-sacrale;
- aplotipo HLA-B27;
- esordio dell'artrite in un maschio di età superiore ai 6 anni;
- uveite anteriore acuta sintomatica (con iperemia, dolore e fotofobia);
- familiarità in almeno un parente di primo grado con spondilite anchilosante, artrite-entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria cronica dell'intestino, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta.

Questo tipo di artrite colpisce per lo più maschi dopo gli otto anni di età, interessando soprattutto le grandi articolazioni degli arti inferiori (anca, ginocchio, caviglia) e si può associare a entesite in varie sedi, in particolare il tendine d'Achille, la fascia plantare. Nel 20% dei casi si ha dolore anche a livello del rachide lombo-sacrale e delle articolazioni sacroiliache. Il decorso di questo tipo di artrite può essere di tipo oligo o poliarticolare.
Diversamente che nell'oligoartrite, in questa forma l'uveite è sintomatica e acuta, con segni evidenti di dolore, iperemia e fotofobia.
L'evoluzione è varia: un'alta percentuale dei casi va in remissione, in altri casi la malattia rimane attiva e può avere un'estensione poliarticolare; in una piccola percentuale può evolversi verso il quadro di spondilite anchilosante dell'adulto.
E' importante escludere la presenza di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino, di cui l'artrite può essere il primo sintomo.

AIG indifferenziate

Questo gruppo comprende artriti che durano per oltre 6 settimane, ma non rientrano in nessuno dei gruppi sopra elencati o rientrano in più di un gruppo. Coinvolgono tipicamente il ginocchio, la caviglia o l'anca; sono forme FR e ANA positive nel 25% dei casi. La prognosi di questo tipo di artriti è favorevole.

Diagnosi

Non esistono esami di laboratorio specifici per la diagnosi di AIG, che è essenzialmente clinica e di esclusione di tutte le patologie che possono esordire con artrite: gli esami ematici aiutano il processo di esclusione, possono supportano la diagnosi e le loro alterazioni riflettere lo stato di attività della malattia.
La **radiografia** convenzionale è tuttora l'esame più impiegato nella valutazione delle articolazioni attive: permette di rilevare, fin dall'esordio, la tumefazione delle parti molli, la modificazione dello spazio articolare e la ridotta mineralizzazione iuxta-articolare o generalizzata. L'Rx rimane pertanto l'esame di primo impiego nella valutazione dei bambini con AIG.
L'**ecografia** è una tecnica non invasiva, di facile attuazione a ogni età, ripetibile e poco costosa, che permette di rilevare la presenza di versamento in tutte le articolazioni, anche in quelle difficilmente indagabili dal punto di vista clinico, quali la coxofemorale e la spalla. E' utile anche per il rilievo di versamento nelle guaine tendinee, permettendo di differenziare il versamento articolare da quello di altre sedi.
La **risonanza magnetica** è una tecnica efficace, in casi selezionati, per il rilievo precoce di alterazioni (erosioni) che saranno visibili con la radiografia convenzionale solo successivamente. Se associata all'iniezione di mezzo di contrasto (gadolinio), essa permette di esplorare strutture articolari come il tessuto sinoviale, in cui la captazione differenzia una sinovia attiva da una sinovia ispessita da pregressa attività infiammatoria.

Prognosi

La prognosi dell'AIG dipende dalla sua gravità, dalla forma clinica, dalla precocità e dall'adeguatezza del trattamento. Va comunque ricordato che si tratta di una malattia cronica da cui, per definizione, non c'è guarigione; periodi di attività di malattia si alternano a periodi di completo benessere, senza alcuna manifestazione clinica. Quando si ottiene un miglioramento sintomatologico con specifico trattamento farmacologico, adeguato al caso individuale, si parla di controllo farmacologico della malattia; il termine di remissione deve essere riservato a situazioni in cui, dopo la sospensione di qualsiasi terapia, si ottiene una completa risoluzione del quadro clinico, con normalizzazione degli esami ematochimici e strumentali.

Terapia

Terapia farmacologia

Non esiste, al momento, una terapia che permetta la guarigione completa dall'artrite idiopatica giovanile. Gli scopi principali del trattamento, che devono essere sempre proporzionati al quadro clinico in atto, sono di prevenire l'insorgenza di danni cartilaginei e ossei invalidanti a carico delle articolazioni e di raggiungere e mantenere più a lungo possibile la remissione di malattia, prima

con e poi senza terapia. L'obiettivo finale è quello di permettere ai bambini affetti da AIG una qualità di vita assolutamente sovrapponibile a quella dei coetanei. La terapia si basa principalmente sull'uso di farmaci che inibiscono l'infiammazione sistemica e/o articolare e che contribuiscono a prevenire l'insorgenza di deformità. Il trattamento è complesso e richiede la collaborazione di diversi specialisti (pediatra reumatologo, chirurgo ortopedico, fisioterapista, oculista).
I FANS sono utilizzati principalmente a scopo sintomatico (per il controllo dei sintomi dovuti all'infiammazione) e rappresentano il primo approccio al trattamento dell'artrite. L'effetto ottimale si ottiene solo dopo alcune settimane di terapia (circa 30 giorni) e la maggior parte dei pazienti risponde a un FANS entro i primi 3 mesi di trattamento. Se un FANS non funziona entro tale periodo se ne consiglia la sostituzione. Naprossene (15-20 mg/kg/dì, in due somministrazioni), flurbuprofene (3-5 mg/kg/dì, in 3 somministrazioni) e ibuprofene (30-40 mg/kg/dì, in 3-4 somministrazioni) sono i FANS più impiegati.
Nei pazienti con AIG oligoarticolare che non risponde a uno o più FANS o nei casi a esordio poliarticolare, sono impiegati i farmaci di fondo (*disease modifying antirheumatic drugs* o DMARDs), detti anche farmaci ad azione lenta (*slow acting antirheumatic drugs* o SAARDs). Farmaco di prima scelta è il metotrexato (10-15 mg/m^2/settimana), somministrato mediante iniezioni sottocutanee o per via orale. Il meccanismo d'azione del MTX sembra legato, più che alle proprietà di antimetabolita, alla sua attività antinfiammatoria. Questa compare dopo alcune settimane di somministrazione; in caso di successo nell'induzione e mantenimento della malattia, la sua somministrazione deve essere protratta per almeno un anno. Generalmente è ben tollerato; gli effetti collaterali più frequenti sono gastrici (nausea e vomito) ed epatici (aumento delle transaminasi, che devono essere monitorate prima mensilmente, poi ogni 2-3 mesi).
La salazopirina (30-50 mg/kg/dì in 2-3 somministrazioni) è il farmaco di prima scelta in caso di AIG a esordio artrite-entesite, resistente alla terapia con FANS.
A causa degli effetti collaterali associati alle somministrazioni prolungate, la terapia corticosteroidea per via generale è limitata a casi selezionati e situazioni ben definite, quali uveite cronica complicata e/o non responsiva alla terapia locale, esordio di manifestazioni sistemiche dell'AIG sistemica e (ma solo per brevi periodi e a minime dosi) in attesa della comparsa dell'effetto terapeutico del farmaco di fondo nei casi di AIG poliarticolare. I corticosteroidi possono essere somministrati per via orale (prednisone 1-2 mg/kg/dì, dose massima 60 mg/dì), o endovenosa (boli di metilprednisolone a 30 mg/kg/dose, dose massima 1 g, ripetibili secondo lo stato di attività di malattia). Per via locale gli steroidi sono utilizzati come preparati in collirio per la cura dell'uveite anteriore cronica non complicata e per infiltrazione intra articolare, nella terapia sintomatica di articolazioni con deficit funzionali in atto significativi o progressivi.
L'infiltrazione articolare con triamcinolone esacetonide, preparato steroideo a lunga durata d'azione, esercitando un effetto prevalentemente a livello locale, è anche la terapia di scelta iniziale per l'AIG a esordio monoarticolare.
In caso d'insuccesso o controllo parziale di malattia con il DMARD o in caso di sua intolleranza è indicato l'utilizzo di farmaci definiti modificatori dell'attività biologica, in particolare degli inibitori della attività del *tumor necrosis factor* (TNF)-α: etanercept (proteina di fusione, antagonista competitivo del recettore di membrana del TNF), infliximab (anticorpo monoclonale chimerico

anti-TNF-α), adalimumab (anticorpo monoclonale completamente umano anti TNF-α). Più recentemente, per la cura della forma a esordio sistemico, risultati brillanti e incoraggianti si sono ottenuti con l'utilizzo degli inibitori dell'attività di IL-6 (tocilizumab) e di IL-1 (anakinra, canakinumab), tanto che talora possono essere usati, già all'esordio, in sostituzione della terapia steroidea generale.

Terapia riabilitativa

Ha lo scopo di favorire l'uso corretto dell'articolazione, in modo che il bambino non assuma schemi motori alterati che comportino un deficit di funzione. La valutazione funzionale complessiva, da parte sia del medico sia del fisioterapista sia del genitore o del paziente è standardizzata attraverso l'utilizzo del *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), uno strumento specifico che misura l'abilità funzionale nelle normali attività quotidiane (vestirsi e riordinarsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene personale, estensione del movimento, presa, attività varie) nei bambini con AIG. Si cerca di ridurre il carico eccessivo sull'articolazione attiva e favorirne l'uso corretto con tutori di posizione e/o d'immobilizzazione da lavoro e da riposo; il bagno rilassante del mattino è indicato per ridurre la rigidità articolare al risveglio. L'applicazione di ghiaccio è un valido mezzo per controllare l'infiammazione.

Tabella 3. Controlli ematochimici delle terapie farmacologiche

Emocromo con formula leucocitaria, transaminasi, creatininemia vanno controllati in terapia con:

FANS
- prima o subito dopo l'inizio della terapia
- ogni due anni in caso di uso protratto e frequente

MTX
- prima dell'inizio della terapia
- un mese dopo
- ogni tre/quattro mesi se la dose è immutata
- ogni uno/due mesi se la dose è incrementata

Anti TNF alfa
- prima dell'inizio della terapia
- ogni tre/sei mesi

Screening per la TBC (Mantoux o Quantiferon)
- prima dell'inizio della terapia

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle artropatie neurogene

Definizione

Sono artropatie rapidamente distruttive, acute o croniche, dovute a una compromissione della sensibilità dolorifica e propriocettiva che insorge in corso di malattie congenite o acquisite. Possono complicare una grande varietà di malattie neurologiche sensoriali (Brower 1981), anche se in quasi il 30% dei casi tali patologie non sono riscontrabili. Si riscontrano nello 0,1-0,5% dei pazienti affetti da diabete mellito con una distribuzione uguale tra i due sessi (Gray 1976). Altre malattie che possono causare artropatia neurogena sono rare e i dati epidemiologici disponibili sono scarsi: si dice che essa rappresenti una complicanza nel 5-10% dei pazienti affetti da tabe dorsalis (Jaffe 1972), nel 14% dei pazienti affetti da lebbra e nel 20-25% pazienti con siringomielia (Barnett 1973). In età pediatrica la causa più comune è la spina bifida (Piazza 1988).

Tabella 1. Le localizzazioni più frequenti delle artropatie neurogene

Patologia di base	Articolazioni coinvolte
Diabete mellito	Tarso, art. tarsometatarsale
Tabe dorsale	Ginocchio, anca
Siringomielia	Gomito, spalla, polso
Insensibilità congenita al dolore	Ginocchio, caviglia, art. tarsometatarsale
Lebbra	Tarso, art. tarsometatarsale

Clinica

Generalmente hanno esordio improvviso con artrite acuta (tumefazione, rossore, aumento della temperatura locale) e discrepanza tra la sintomatologia dolorosa e l'entità del danno articolare che emerge dalle indagini radiografiche. In fase cronica vi sono deformazioni, instabilità e sublussazione articolare, idrartri recidivanti. Di solito, è interessata soltanto un'articolazione e comunque non più di due o tre (tranne che per le articolazioni più piccole del piede), con distribuzione asimmetrica.

Diagnosi

Esami di laboratorio

Gli indici di flogosi sono negativi. Il liquido sinoviale, a carattere scarsamente infiammatorio, può

essere siero-emorragico o francamente emorragico; inoltre, è ricco di frammenti ossei e cartilaginei e spesso contiene cristalli di pirofosfato di calcio.

Indagini strumentali

Radiologia

L'artropatia neurogena è solitamente diagnosticabile con l'esame radiografico standard. I due *pattern* caratteristici sono: quello ipertrofico (distruzione e frammentazione articolare, sclerosi subcondrale e osteofitosi) e quello atrofico (riassorbimento osseo, che, in alcuni casi, può creare l'impressione di un'amputazione chirurgica, disseminazione intra ed extra articolare di frammenti ossei (Jones 2000, Resnick 2007).

Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea trifase con tecnezio-99m nella sua fase tardiva sembra essere più sensibile della radiografia standard (Hatzis 1998). Buona sensibilità, ma scarsa specificità hanno la RM e la TC, utili soprattutto per la diagnosi differenziale (Kapila 1987).

Il percorso diagnostico nelle artropatie neurogene

La diagnosi di artropatia neurogena è solitamente facile con l'esame radiologico standard quando vi è un quadro clinico tipico di monoartrite acuta in un paziente con una neuropatia già riconosciuta secondaria a patologie già note.
In ambito diagnostico differenziale è importante escludere altre patologie quali: osteoartrosi, osteocondrosi intervertebrale, malattia di Paget, alcaptonuria, artriti da microcristalli, osteoneocrosi, algoneurodistrofia. Vedi figura 1 a pag. 35.

Terapia

Nonostante il progresso nella comprensione della patologia, il trattamento curativo di un'artropatia neurogena attualmente rimane impossibile. Le parti più importanti della gestione rimangono, dunque, la diagnosi precoce e la prevenzione delle complicanze (distruzione e la conseguente deformazione articolare).

Immobilizzazione

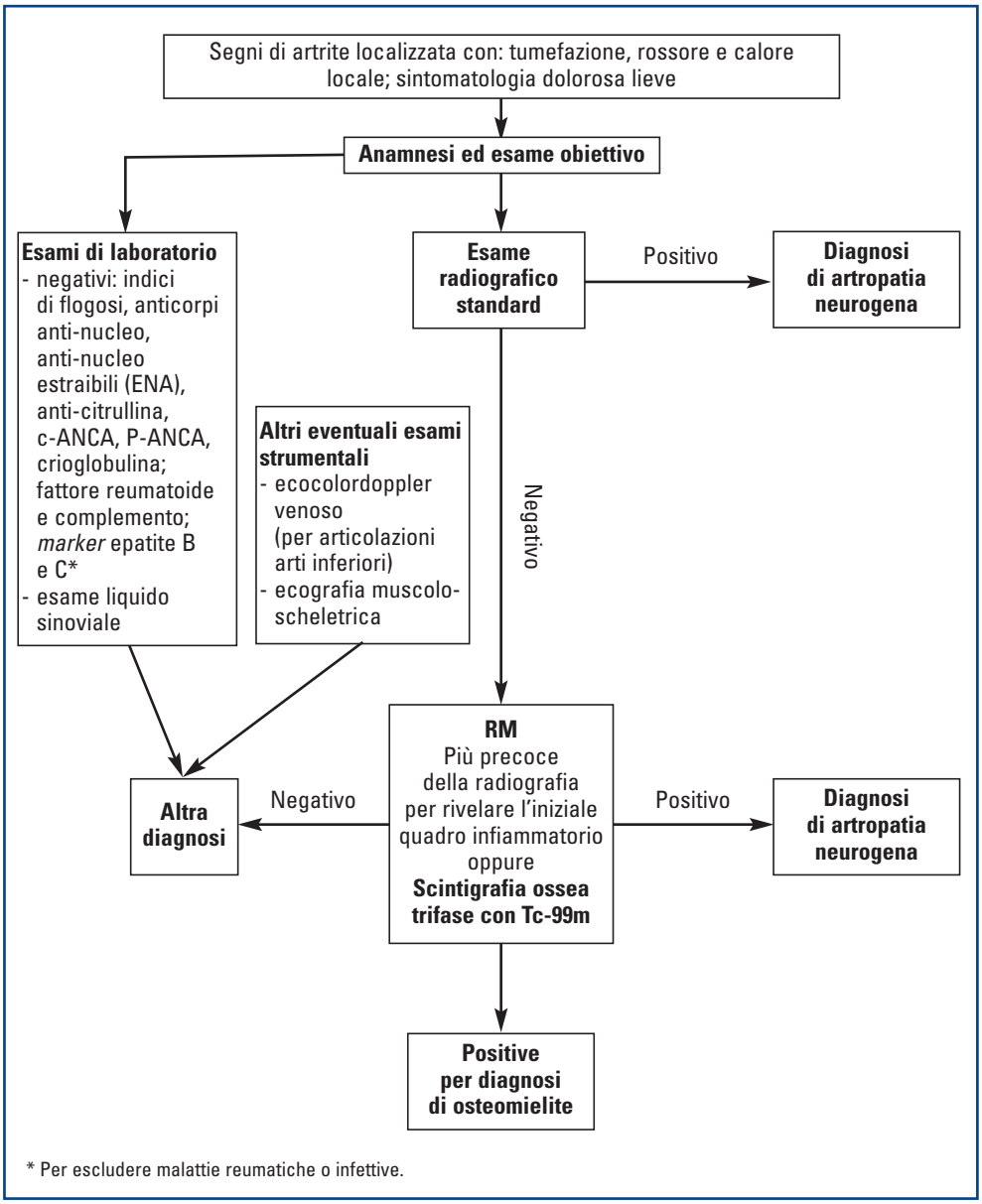
Il principio fondamentale è l'immobilizzazione in completo scarico dell'articolazione interessata per un periodo da diverse settimane fino a tre mesi.

Terapia farmacologica

Nel 2012 è stata pubblicata una revisione della letteratura in cui sono stati analizzati 10 studi re-

lativi alla terapia medica con bisfosfonati in corso di artropatia neurogena di Charcot, dei quali solo 4 pubblicati e solo tre randomizzati. La conclusione della revisione è stata che i bisfosfonati riducono in modo significativo la temperatura locale e anche gli indici di *turnover* osseo (fosfatasi alcalina) se paragonati al placebo; tuttavia, non inducono una diminuzione del tempo d'immobilizzazione (Richard 2012).

Figura 1. Percorso diagnostico



* Per escludere malattie reumatiche o infettive.

Tra i bisfosfonati, in realtà, solo il pamidronato ha prove di efficacia. In uno studio randomizzato in doppio cieco, 39 pazienti affetti da artropatia neurogena di Charcot sono stati sottoposti a una singola infusione endovenosa di 90 mg di pamidronato o di placebo con un *follow-up* di 1 anno. Il trattamento con pamidronato si è rivelato efficace per la diminuzione della temperatura locale e la diminuzione degli indici di turn-over osseo (Jude 2001).
Un altro studio retrospettivo su 23 pazienti con artropatia neurogena di Charcot ha comparato i risultati ottenuti con la somministrazione di pamidronato e con la terapia classica di immobilizzazione. Lo studio ha evidenziato una significativa riduzione della temperatura locale e nella diminuzione degli indici di *turn-over* osseo nel gruppo in farmacoterapia (Anderson 2004).
In uno studio aperto prospettico è stata valutata l'efficacia del pamidronato in una coorte di 7 pazienti (affetti da diabete mellito, siringomielia e neuropatia sensitiva). Sono stati valutati parametri come indici di *turn-over* osseo, sintomi clinici ed esame scintigrafico con Tc. La conclusione alla fine dei 12 mesi dello studio è stata che il pamidronato è risultato efficace nella diminuzione della sintomatologia clinica, nella riduzione degli indici di rimodellamento osseo e anche nella riduzione della captazione del Tc nelle scintigrafie di controllo (Mireja 2007).
Nessuna efficacia invece per acido zoledronico, come dimostrato in uno studio pilota randomizzato (Toni-Karri 2011).
I dosaggi riportati per i diversi farmaci sono i seguenti: 3 infusioni di pamidronato 60-90 mg in via endovenosa (se il paziente pesava <o> di 70 kg) a 0, 2 e 4 settimane; 1 infusione endovenosa mensile di acido zoledronico 4 mg per 3 mesi consecutivi.

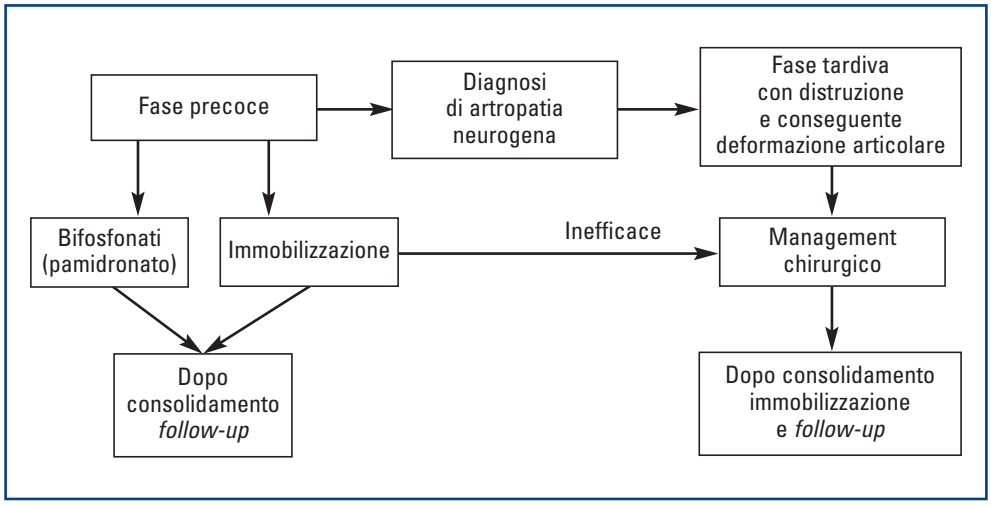
Chirurgica correttiva

Le indicazioni principali per la chirurgia nelle artropatie neurogene sono le ulcerazioni e le deformazioni articolari importanti.
Una recente revisione di 95 studi ha concluso che gli algoritmi chirurgici di intervento sul piede e sulla caviglia dell'artropatia neurogena di Charcot si basano solo su casi clinici retrospettivi e sull'opinione degli esperti.
Esistono inoltre prove inconcludenti relative alla tempistica di trattamento e all'uso di metodi di fissazione differenti (Lowery 2012). Vedi figura 2 a pag. 37.

Tabella 2. Livello delle prove dei diversi trattamenti delle artropatie neurogene

Trattamenti	Forza della raccomandazione	Livello delle prove
Immobilizzazione	A	2b
Bisfosfonati (pamidronato)	A	2
FANS e analgesici	D	4
Trattamento chirurgico	C	4

Figura 2. Percorso terapeutico



Raccomandazioni finali

- Sospetto diagnostico: in caso di patologie concomitanti predisponenti e clinica caratteristica con discrepanza tra sintomatologia dolorosa e danno articolare, negatività degli indici di flogosi.
- La radiografia convenzionale rimane l'esame diagnostico di base.
- La terapia deve essere istaurata il più precocemente possibile per evitare la distruzione, la conseguente deformità articolare e le complicanze.
- E' di fondamentale importanza l'immobilizzazione in completo scarico dell'articolazione interessata, per un periodo che può variare da diverse settimane fino a 3 mesi.
- Il bifosfonato pamidronato si è dimostrato efficace nel ridurre il riassorbimento osseo.
- La chirurgia è utile per la risoluzione delle ulcerazioni nei pazienti diabetici e per la correzione delle deformazioni articolari.

Bibliografia

Anderson JJ. Bisphosphonates for the treatment of Charcot neuroarthropathy. J Foot Anklie Surg 2004; 43: 285-89.

Barnett JHM et al. Syringomyelia. Philadelphia: WB Saunders, 1973; 175-79.

Brower AC et al. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular. Radiology 1981; 139: 349-54.

Gray RG et al. Rheumatic disorders associated with diabetes mellitus: literature review. Semin Arthritis Rheum 1976; 6: 19-34.

Hatzis N et al. Neuropathic arthropathy of the shoulder. J Bone Joint Surg Am 1998; 80: 1314-19.

Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of bones and joints. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972; 847-66.

Jones EA. Neuropathic osteoarthropathy: diagnostic dilemmas and differential diagnosis. Radiographics 2000; 20: S279-93.

Jude EB. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. Diabetologia 2001; 44: 2032-37.

Kapila A et al. Neuropathic spinal arthropathy: CT and RMN finding. J Comput Assist Tomogr 1987; 1: 736-39.

Lowery NJ Surgical management of Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a systematic review. Foot Ankle Int. 2012; 33: 113-21.

Mireia M et al. Usefulness of Pamidronate in the Treatment of Charcot's Arthropathy. Reumatol Cin 2007; 257: 61.

Piazza RM et al. Neuropatic spinal arthropathy in congenital insensivity to pain. Clin Orthop Rel Res 1988; 236: 175-79.

Resnick D. Neuropathic osteoarthropath. In: Diagnosis of bone and joint disorders. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2005: 3413-42.

Richard JL et al. Treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. Diabetologia 2012; 55: 1258-64.

Toni-Karri Pakarinen. The Effect of Zoledronic Acid on the Clinical Resolution of Charcot Neuroarthropathy. A pilot randomized controlled trial. Diabetes Care Diabetes Care. 2011 July; 34(7): 1514-16.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrite reumatoide

Definizione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune a eziologia sconosciuta che colpisce primitivamente le articolazioni diartrodiali. E' caratterizzata da dolore, tumefazione e distruzione articolare, disabilità funzionale, coinvolgimento sistemico e compromissione della durata e della qualità della vita (Drossaers-Bakker 1999).
L'AR rappresenta un importante problema di salute pubblica anche in Italia per via della sua prevalenza, del fatto che colpisce in genere soggetti in età lavorativa e dei considerevoli costi del trattamento. II danno articolare si manifesta radiologicamente nel 70% dei casi nei primi 2 anni e nel 50% dei casi e, con metodiche più sensibili come la risonanza magnetica, già dopo 6 mesi sono evidenti alterazioni erosive. La diagnosi della malattia è prevalentemente clinica. La malattia colpisce più frequentemente il sesso femminile (2:3) e tra i fattori di rischio sembrano particolarmente importanti la familiarità e il fumo di sigaretta. Può insorgere a ogni età, ma in particolare tra i 30 e i 60 anni.
La prevalenza dell'artrite reumatoide è 0,3-1% (Organizzazione mondiale della sanità, OMS). Alcuni studi documentano come in altre nazioni, quali Regno Unito e Stati Uniti, sia dimostrabile una progressiva diminuzione, negli ultimi decenni, dell'incidenza dell'AR. Per quanto riguarda l'area europea, l'AR sembra essere più frequente nelle popolazioni del Nord Europa, mentre nel bacino del Mediterraneo la malattia sembra essere meno grave, con manifestazioni extra articolari meno frequenti. In Italia vi sono solo due studi di prevalenza prodotti nell'ultimo decennio, con percentuali che variano dallo 0,3% (Cimmino) allo 0,73% (ISTAT).
Il numero di pazienti con AR in Italia risulta compreso quindi, a seconda della stima applicata, in un'ampia forbice che va da 140.000 a 410.000. Nel *setting* della medicina generale sembra verosimile una stima di 2-3 pazienti con AR per ogni 1.000 assistiti.
Le linee guida per il trattamento dell'AR mirano a preservare lo stato funzionale, a prevenire o limitare il danno articolare e a indurre la remissione.

Diagnosi

L'esordio della malattia può avvenire con diverse modalità; l'artrite può coinvolgere da subito le piccole articolazioni di mani e piedi in modo bilaterale e simmetrico, oppure colpire inizialmente una sola articolazione e successivamente estendersi ad altre.
Può esordire, più spesso negli anziani, in modo esplosivo, con franche manifestazioni sistemiche (febbre, dimagrimento, astenia), oppure in modo subdolo, con prevalenti sintomi soggettivi, quali artralgie e astenia. Talvolta, la malattia è preceduta, anche di anni, da un reumatismo palindromico, un'artrite recidivante di solito di breve durata, che si risolve completamente tra un attacco e l'altro. Talora è preceduta, o si associa nelle fasi iniziali, da una tenosinovite della guaina dei

flessori del carpo (sindrome del tunnel carpale) con compressione del mediano, oppure da una tenosinovite degli estensori.
Il dolore articolare ha carattere tipicamente infiammatorio ed è prevalentemente notturno-mattutino, migliorando nel corso della giornata; si accompagna a rigidità mattutina che, caratteristicamente, dura più di un'ora. L'American College of Rheumatology (ACR) ha individuato nel 1987 i criteri per la diagnosi di AR (Arnett 1988). Com'è noto, si tratta di un set di criteri elaborati su una casistica di AR stabilizzate, con un'età media di malattia piuttosto elevata (7,7 anni), con un'elevata sensibilità e specificità (rispettivamente 83,5- 90% e 86-90%) solo per questo gruppo di pazienti e dopo i primi 3 mesi.
Tali criteri sono stati creati con finalità classificative, allo scopo di identificare, per motivi di studio e sperimentali, soggetti con diagnosi certa. Per questo, i criteri ACR sono inadeguati ai fini diagnostici e, ancor più, ai fini di una diagnosi precoce, in quanto non possono essere impiegati per porre diagnosi di un'artrite reumatoide all'esordio, meglio nota con la terminologia anglosassone di Early Rheumatoid Arthritis (ERA) (Atzeni 2007).

La diagnosi precoce

La necessità di una diagnosi precoce di artrite e, conseguentemente, l'attenzione alle fasi d'insorgenza di una flogosi articolare cronica, si è imposta da quando la letteratura degli ultimi 10 anni ha dimostrato che il danno articolare si produce molto presto e che un intervento terapeutico nelle fasi iniziali della malattia rappresenta un'opportunità da non lasciarsi sfuggire (*window of opportunity*) per modificare sostanzialmente il decorso dell'artrite reumatoide.
Infatti, il trattamento precoce (entro 3-6 mesi) permette di rallentare, se non interrompere, la progressione del danno articolare; alcuni *trial*, inoltre, indicano che la terapia con *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs), inserita precocemente, rallenta l'evoluzione del danno radiologico e riduce la velocità di progressione della malattia.
Sensibilità e specificità dei criteri ACR, però, scendono al 57% e 47% quando utilizzati per riconoscere le forme iniziali; è emersa, pertanto, la necessità di individuare indicatori diagnostici delle fasi precoci di malattia o, addirittura, segni e sintomi di allarme (*red flag*) premonitori di un'artrite persistente, che identifichino i soggetti a rischio (Emery 2002) da sottoporre tempestivamente all'osservazione specialistica (vedi la tabella 1).
La presenza di questi semplici elementi clinici è sufficiente per sospettare un'artrite all'esordio (early arthritis) e per l'invio allo specialista reumatologo.

Tabella 1. Criteri per la diagnosi precoce (*early arthritis*)

Flogosi di 3 o più articolazioni persistente per più di 6 settimane: IFP-MCF-polso-gomito-ginocchio-tibiotarsiche-MTF.
Interessamento delle articolazioni metacarpofalangee e metatarsofalangee e con "segno della gronda" positivo (comparsa di dolore alla compressione bilaterale della mano e del piede).
Rigidità mattutina uguale o maggiore di 30 minuti.

Tabella 2. Punteggio ACR/EULAR 2010 per la classificazione dell'AR

Impegno articolare con articolazione dolente e tumefatta	
1 grossa articolazione	0
2-10 grosse articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni	3
più di 10 piccole articolazioni	5
Fattore reumatoide e anticorpi anti peptici citrullinati ciclici	
FR e CC-P negativi	0
FR ++ e CC-P ++	2
FR +++ e CC-P +++	3
Durata della malattia	
Inferiore a 6 settimane	0
Superiore a 6 settimane	1
Proteina C reattiva e velocità di eritrosedimentazione	
PCR e VES nella norma	0
PCR e VES aumentate	1

I rilievi clinici possono trovare il supporto degli esami di laboratorio e della diagnostica per immagini. Dopo 23 anni sono stati proposti nuovi criteri classificativi da ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) dell'artrite reumatoide (vedi la tabella 2).
Rispetto ai precedenti criteri ACR del 1987, manca il criterio radiologico, essendo in discussione la definizione dell'erosione radiologica e il suo valore predittivo nel tempo. Inoltre, altro aspetto clinico diverso rispetto ai precedenti è che non sono più separate, come in precedenza, le articolazioni dolenti e tumefatte. Nella classificazione sono, invece, comparsi gli anticorpi anti peptici citrullinati ciclici, il cui valore diagnostico è ormai riconosciuto.

Esami di laboratorio

La diagnosi di AR è prevalentemente clinica e talora richiede un breve periodo di osservazione (12 settimane) per valutare l'evoluzione dei sintomi. Nel sospetto di malattia, è utile sottoporre il paziente a indagini di laboratorio e strumentali di primo livello. Gli indici di flogosi, in particolare la proteina C reattiva, se costantemente elevati, hanno un discreto valore predittivo di persistenza e aggressività della malattia, anche se nelle fasi iniziali tali parametri possono essere normali.
Il fattore reumatoide non è un test diagnostico di per sé; lo si può riscontrare anche in soggetti sani, specie se fumatori o in soggetti affetti da altre patologie, reumatiche (come la malattia di Sjögren e la crioglobulinemia mista nelle quali il fattore reumatoide è spesso ad alto titolo) e non

reumatiche, ma ha valore predittivo di persistenza e aggressività della malattia (**livello di prova Ib, raccomandazione B**), specie se la sua positività è associata a quella degli anticorpi anticitrullina. Questi ultimi, di recente introduzione nella pratica clinica, sono dotati di elevata specificità per l'AR (**livello di prova Ia, raccomandazione A**).

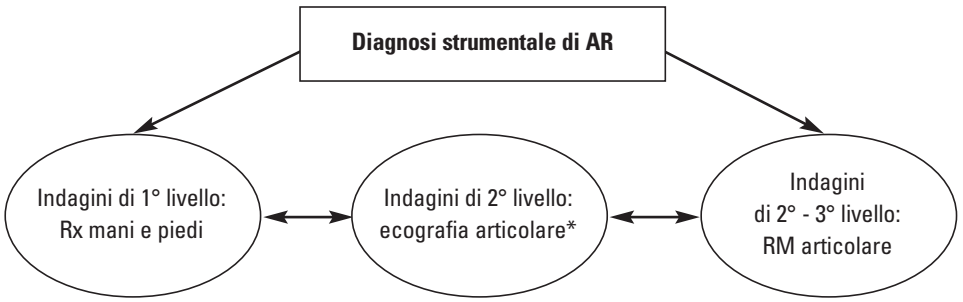
Indagini strumentali

La **radiologia convenzionale**, anche se non è una tecnica molto sensibile per la precoce identificazione delle erosioni articolari, rimane il *gold standard* per la valutazione del danno articolare e per il suo monitoraggio nel tempo. Nelle fasi iniziali vi può essere anche edema delle parti molli e osteopenia periarticolare.
L'**ecografia articolare**, in mani esperte, può evidenziare precocemente la presenza di erosioni articolari non visibili radiologicamente. Inoltre, con la metodica *power-doppler*, può fornire importanti informazioni sulla vascolarizzazione del panno sinoviale e sulla sua attività flogistica. Anche la **risonanza magnetica** può evidenziare precocemente le erosioni articolari e identificare la presenza di edema osseo che predice la futura erosione. Queste ultime due metodiche, benché dotate di elevata sensibilità diagnostica, sono da considerare di secondo livello (vedi la figura 1).

Le difficoltà della diagnosi tempestiva di artrite reumatoide

La diagnostica differenziale nelle prime settimane di malattia è particolarmente complessa, essendo molteplici le possibili cause di artrite e non può prescindere da un elevato livello di competenza specialistica e dalla disponibilità di metodiche di *imaging* relativamente sofisticate. Nell'accertamento diagnostico (e prognostico) di un'artrite reumatoide rientrano obbligatoriamente gli indici di flogosi (VES e PCR), il dosaggio di autoanticorpi (fattore reumatoide e anti-peptidi citrullinati) (**livello di prova Ib, raccomandazione B**) e le radiografie di mani e piedi. Tuttavia, in

Figura 1. Diagnosi strumentale di artrite reumatoide



* L'ecografia è da considerarsi di secondo livello perché la sensibilità e specificità dipendono dall'operatore ed è quindi consigliabile che sia eseguita, per questo specifico quesito, da specialisti reumatologi o da radiologi particolarmente esperti in ecografia muscoloscheletrica.

Tabella 3. Diagnosi differenziale di un'artrite all'esordio

Fibromialgia	Astenia, artralgie, dolori diffusi e muscolotendinei (manca la flogosi articolare)
Spondiloartriti sieronegative	Artriti reattive, criterio anamnestico, spesso autolimitantesi; artropatia psoriasica; malattie infiammatorie intestinali
Artriti post-virali	Rosolia, parvovirus
Gotta poliarticolare e condrocalcinosi	Età senile
Connettiviti	Lupus eritematoso sistemico, connettiviti indifferenziate, sclerodermia
Altre	Sarcoidosi, polimialgia reumatica, artriti paraneoplastiche

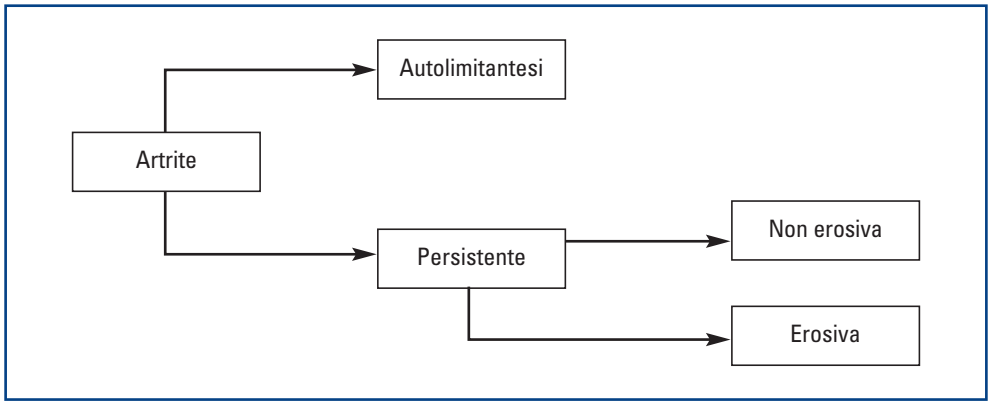
fase iniziale, una quota rilevante di pazienti non presenta né elevazione di VES e PCR, né autoanticorpi, né alterazioni radiografiche.
Vi sono peraltro questioni critiche relativamente alla diagnosi precoce. Intanto, non è chiara la definizione di EA (*early arthritis*), che può essere un'artrite reumatoide all'esordio, ma anche essere confusa con altri disturbi muscolo-scheletrici (vedi la tabella 3).

Prognosi

Indicatori predittivi di persistenza e gravità

Il decorso dell'AR non è omogeneo ed è necessaria una valutazione del rischio di persistenza della flogosi con evoluzione verso il danno articolare (**livello di prova III, raccomandazione C**). L'osservazione della malattia estesa a 12 settimane riduce il rischio di includere forme autolimitanti (vedi figura 2), mentre la presenza di più di tre caratteristiche predice un'evoluzione aggres-

Figura 2. Differenti evoluzioni dell'artrite reumatoide



siva (**livello di prova Ia, raccomandazione A**) e consiglia una terapia più decisa (associazione di farmaci) in grado di controllare l'attività riducendo la progressione radiologica e quindi la disabilità. In conclusione, si possono individuare, dopo il primo set di indagini e un'osservazione di 1-3 mesi, tre tipologie di AR con evoluzione differente (Visser 2009).
Dall'analisi dei dati della letteratura emerge l'importanza di valutare gli indicatori prognostici più affidabili quanto più precocemente possibile dopo l'esordio clinico di malattia (**livello di prova Ia, raccomandazione A**). Questo approccio richiede un rapido accesso alle strutture specialistiche, con la possibilità di visite ambulatoriali in tempi brevi e un'osservazione continuata per qualche mese, caratteristiche che si ottengono dalla integrazione tra medicina generale e specialista reumatologo.

Trattamento dell'artrite reumatoide e suo monitoraggio

Le conoscenze più recenti nel trattamento dell'AR partono dal concetto che diagnosi e terapia precoce possono modificare l'andamento della malattia.
La terapia dell'AR dovrebbe essere guidata sulla base degli elementi che predicono una malattia a prognosi sfavorevole (Caporali 2012) come la positività degli autoanticorpi (**livello di prova Ib, raccomandazione B**) fattore reumatoide (FR), anti peptidi citrullinati (CCP), la presenza di elevata attività di malattia (**livello di prova Ia, raccomandazione A**) e di precoce danno articolare (erosioni) (**livello di prova III, raccomandazione C**).
Recentemente, la *task force* dell'EULAR ha formulato 12 raccomandazioni per il trattamento dell'AR con DMARD sintetici e biologici (Combe 2007); tali raccomandazioni sono state recepite e modificate da una *consensus* italiana (Sarzi-Puttini 2010). In generale, in base alle raccomandazioni EULAR, il trattamento dell'AR dovrebbe seguire tre fasi (*step*) decisionali successive (Smolen 2010), visibili nelle figure 3, 4 a pagina 45 e 5 a pagina 47.

Figura 3. Progressione nel trattamento dell'AR: fase I

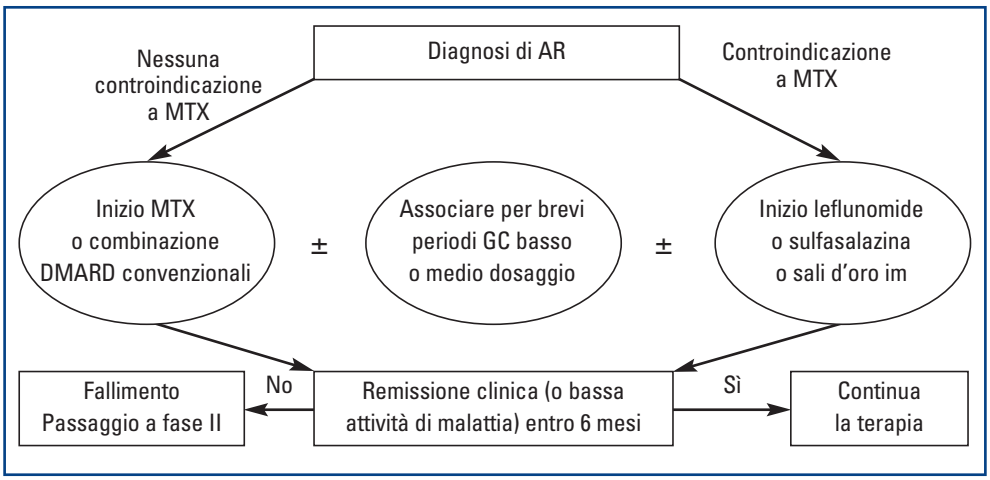
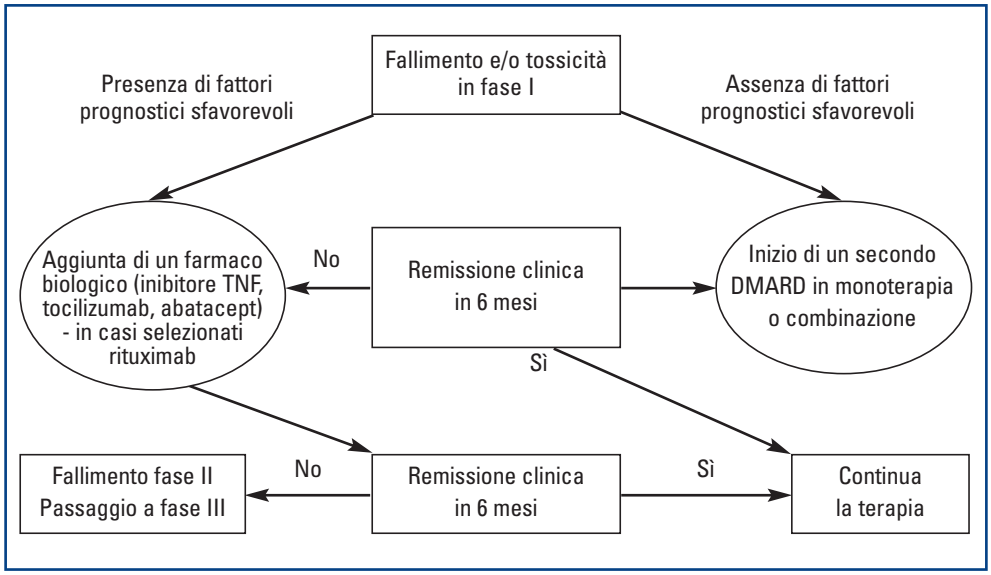


Figura 4. Progressione nel trattamento dell'AR: fase II



Il trattamento con DMARD sintetici dovrebbe essere iniziato al momento della diagnosi (**livello di prova Ia, raccomandazione A**) e dovrebbe avere come obiettivo la remissione o almeno la bassa attività di malattia, il più presto possibile, in tutti i pazienti. Il MTX dovrebbe far parte della prima strategia di trattamento in tutti i pazienti con AR attiva **(livello di prova Ia, raccomandazione A**).

Nell'AR, il MTX può essere somministrato da 7,5 a 25 mg una volta la settimana per via im o sc (a dosaggi inferiori a 10 mg/settimana è utilizzabile anche la via orale). Dopo 24 ore dalla somministrazione di MTX, dovrebbe essere somministrato acido folico (5 mg per os) per ridurre gli effetti collaterali.

In presenza di controindicazioni (o intolleranza) a MTX, i seguenti DMARD dovrebbero essere considerati come prima strategia terapeutica: leflunomide (20 mg una volta al giorno), sulfasalazina (1.000 mg due volte al giorno, posologia da raggiungere iniziando da 500 mg al giorno e incrementando la posologia di 500 mg ogni settimana) o sali d'oro iniettabili (oramai poco utilizzati per scarsa tollerabilità).

In casi particolari (pazienti anziani, bassa attività di malattia, assenza di fattori prognostici negativi), può essere valutata l'introduzione in terapia di idrossiclorochina a dosaggi di 200 mg due volte al giorno. Il farmaco è in genere ben tollerato, ma è necessario un controllo oculistico annuale, poiché può dare luogo a fenomeni di accumulo oculare (peraltro reversibili alla sospensione).

I glucocorticoidi aggiunti a dosaggi bassi o moderatamente elevati ai DMARD sintetici, determinano un beneficio come trattamento iniziale a breve termine, ma dovrebbero essere ridotti il più rapidamente possibile in base all'andamento clinico (**livello di prova Ia, raccomandazione A**).

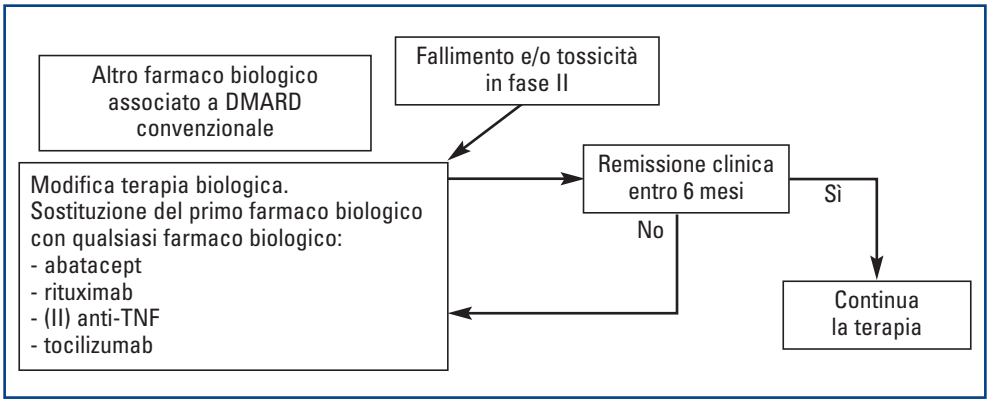
Screening antitubercolare e monitoraggio bioumorale

Prima di iniziare la terapia con MTX e leflunomide è raccomandata l'esecuzione dei *marker* dell'epatite e di una radiografia del torace (**livello di prova Ib/III, raccomandazione D**) (Kremer 1994, Visser 2009).
Durante una terapia con DMARD e, in particolare, nei primi periodi di somministrazione, è necessario monitorare ogni 4 settimane i valori di transaminasi, emocromo e pressione arteriosa (per leflunomide) (**livello di prova III, raccomandazione D**).
In assenza di fattori prognostici sfavorevoli, si può utilizzare un altro DMARD sintetico in combinazione o in monoterapia.
Nei pazienti che rispondono insufficientemente a MTX e/o a un altro DMARD sintetico, con o senza glucocorticoidi, in presenza di fattori prognostici negativi (positività di FR/CCP ad alto titolo, spiccata attività di malattia, precoce danno articolare), dovrebbero essere utilizzati DMARD biologici (**livello di prova Ib, raccomandazione B**).
La pratica corrente prevede di iniziare con un inibitore del TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) o con un anti IL-6 (tocilizumab) o con un inibitore del processo di costimolazione (abatacept), che preferibilmente dovrebbe essere somministrato in combinazione con MTX (**livello di prova Ib, raccomandazione A**).
In caso di intolleranza al MTX, anche altri DMARD possono essere somministrati in combinazione con il biologico (per esempoio leflunomide, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina A) (**livello di prova Ib, raccomandazione A**). In casi selezionati, si può anche ricorrere alla monoterapia (**livello di prova Ib, raccomandazione A**).
I farmaci anti-TNF sono somministrabili per via sottocutanea (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) o per via endovenosa.
Per quanto riguarda i farmaci anti-TNF a somministrazione sottocutanea, la posologia è la seguente:

- etanercept 25 mg due volte la settimana o 50 mg ogni settimana;
- adalimumab 40 mg ogni 2 settimane;
- golimumab di 50 mg ogni mese;
- certolizumab 400 mg ogni 2 settimane per le prime tre somministrazioni e poi 200 mg ogni 2 settimane.

La posologia di infliximab è di 3 mg/kg (con possibile incremento del dosaggio) in infusioni della durata di circa 2 ore. Le successive somministrazioni sono previste a 2 e 6 settimane dalla prima. In seguito, gli intervalli variano da 6 a 8 settimane in base all'andamento clinico.
Per ridurre gli eventi avversi acuti si può effettuare una premedicazione con steroidi (6MP 20 mg), paracetamolo 500 mg e antistaminico.
Abatacept viene somministrato mensilmente in infusioni di circa 30 minuti, a un dosaggio che varia in base al peso corporeo (500 mg per pazienti con meno di 60 kg di peso, 750 mg per pazienti tra 60 e 100 kg, 1.000 mg se >100 kg) o con iniezioni sottocutanee di 125 mg settimanali.
Tocilizumab viene somministrato mensilmente, con infusioni di un'ora a una posologia di 8 mg ogni kg di peso corporeo (dosaggio massimo 800 mg) o con iniezioni sottocutanee di 162 mg ogni settimana. Studi recenti hanno confrontato tocilizumab e adalimumab in monoterapia (Gabay 2013) o abatacept e adalimumab in termini di tollerabilità ed efficacia (Schiff 2014).

Figura 5. Progressione nel trattamento dell'AR: fase III



La scelta del farmaco biologico si deve basare su una attenta valutazione delle comorbidità e deve inoltre tenere conto anche delle caratteristiche cliniche e sierologiche del paziente (Isaacs 2011).

Screening tubercolare e monitoraggio bioumorale

Data la potente attività immunosoppressiva dei farmaci biologici, la loro somministrazione deve essere preceduta da uno *screening* per infezione tubercolare latente: convenzionalmente, vengono eseguite la radiografia del torace in due proiezioni e l'intradermoreazione secondo Mantoux e/o Quantiferon TB gold, riservando l'utilizzo della TC del torace per la valutazione di secondo livello di soggetti selezionati (**grado di raccomandazione B**); molto recentemente, alcuni autori hanno proposto un nuovo protocollo che prevede l'esecuzione di Mantoux e Quantiferon, limitando la radiografia del torace ai casi positivi a uno dei due test (CHMP 2014).
Deve essere, inoltre, indagata un'eventuale infezione cronica da virus epatitici (HBV, HCV) (**grado di raccomandazione C**) ed è indispensabile un'accurata anamnesi per escludere possibili foci infettivi cronici e storia di neoplasia negli ultimi 5 anni (**grado di raccomandazione D**). In caso di positività agli esami di *screening* si consiglia una valutazione specialistica per valutare caso per caso le linee di comportamento.
Ogni paziente in terapia con farmaci biologici dovrebbe eseguire il monitoraggio di emocromo e transaminasi, in accordo con il proprio profilo ematologico e epatologico (**grado di raccomandazione B**).
In generale, la ripetizione dello *screening* antitubercolare andrebbe considerata solo in aree a alta prevalenza (**grado di raccomandazione C**) mentre per l'epatite B non vi sono, a oggi, indicazioni precise. In caso di chirurgia elettiva, il farmaco biologico dovrebbe essere sospeso almeno per un periodo di 2-4 volte la durata della sua emivita, in base anche al tipo della chirurgia (**grado di raccomandazione C**).
Quando si modifica il trattamento, occorre considerare, oltre all'attività di malattia, altri fattori, come la progressione del danno strutturale, le comorbilità e la sicurezza (Isaacs 2011).

I pazienti con AR nei quali è fallito il primo inibitore TNF, dovrebbero ricevere un altro inibitore TNF o altre categorie di farmaci come abatacept, tocilizumab o rituximab, preferibilmente in associazione a un DMARD sintetico. La somministrazione di abatacept e tocilizumab avviene mediante via endovenosa o sottocutanea mentre la somministrazione di rituximab è esclusivamente per via endovenosa. Per il monitoraggio, sono valide le stesse raccomandazioni espresse sopra per i farmaci anti-TNF.
Rituximab viene somministrato in due infusioni da 1.000 mg ciascuna, intervallate di 2 settimane. Al fine di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni infusionali, i pazienti devono ricevere un trattamento con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa (completato 30 minuti prima dell'infusione). La premedicazione con paracetamolo e un farmaco antistaminico (per esempio difenidramina) deve sempre essere eseguita prima di ciascuna infusione di rituximab. La velocità di infusione varia in base alla tollerabilità del paziente. La necessità di ulteriori trattamenti deve essere valutata dopo 24 settimane.
Nei casi di AR grave refrattaria o con controindicazioni agli agenti biologici o ai DMARD sintetici menzionati, si possono utilizzare i seguenti DMARD sintetici in monoterapia o in combinazione con alcuni di cui sopra: azatioprina, ciclosporina A (o, eccezionalmente, ciclofosfamide)
Una strategia terapeutica aggressiva dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti, anche se sono i pazienti con fattori prognostici peggiori a trarne il maggiore vantaggio.

Farmaci biosimilari

In accordo con la più recente definizione EMA (23 Ottobre 2014 CHMP/437/04 Rev 1) con il termine "biosimilare" si indica un farmaco biologico che contiene una versione del principio attivo già autorizzato di un farmaco biologico in EEA (medicinale di riferimento o originatore). Un approfondito e accurato esercizio di comparabilità sancisce la similarità del biosimilare al medicinale di riferimento in termini di qualità, attività biologica, efficacia e sicurezza clinica.
L'Agenzia europea dei medicinali (European Medicines Agency, EMA) ha recentemente approvato il primo anticorpo monoclonale biosimilare di infliximab (CT-P13) per il trattamento dell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite psoriasica e psoriasi (EPAR 2013).
Per il biosimilare di infliximab, il primo a essere immesso in commercio in Europa nel corso del 2014, sono stati condotti 2 studi clinici randomizzati controllati, che avevano come obiettivo la valutazione della sua efficacia, sicurezza e farmacocinetica rispetto a infliximab: uno studio di fase 3 disegnato per dimostrare l'efficacia e sicurezza in pazienti affetti da artrite reumatoide (studio PLANETRA) e uno studio di fase I, atto a valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica in pazienti affetti da spondilite anchilosante (studio PLANETAS). Entrambi sono studi di confronto diretto "testa a testa" tra infliximab biosimilare e originatore (Park 2013, Yoo 2013). Tuttavia, i dati attualmente disponibili riguardano casistiche numericamente limitate e non consentono di ottenere informazioni sufficienti riguardo a efficacia, sicurezza a lungo termine ed eventi avversi rari nel medio-lungo termine.
Le recenti linee guida EULAR 2013 (Smolen 2014) per la gestione del paziente affetto da artrite

reumatoide (raccomandazioni 9 e 10 della terapia con DMARD biologici) considerano l'infliximab biosimilare al pari dell'originatore, avendo dimostrato lo stesso profilo di efficacia e sicurezza. L'intercambiabilità fra un biosimilare e il suo prodotto di riferimento o fra 2 biosimilari dovrebbe essere valutata per ciascun farmaco biosimilare e per ciascuna indicazione terapeutica e approvata solo dopo studi clinici mirati (Fiorino 2014).
La sostituibilità automatica di un farmaco biologico potrebbe determinare rischi per la sicurezza dei pazienti e, come dichiarato anche dall'EMA, complicare la farmacovigilanza *post-marketing*. La sostituibilità automatica non deve essere applicabile ai farmaci biologici/biosimilari (Atzeni 2014).
Recentemente, uno studio ha considerato il numero di episodi di tubercolosi in una popolazione di pazienti trattati con diversi farmaci biologici. I dati indicano una percentuale di infezioni tubercolari variabile nei pazienti trattati con infliximab originale (0,09%), adalimumab (0,07%), certolizumab (0,49%), etanercept (0,03%), golimumab (0,04%) che risulta differente da quella quella rilevata in infliximab biosimilare (0,99%) (Cantini 2015). Tale dato è stato oggetto di discussione e rimane un punto al quale dedicare particolare attenzione, secondo EMA (EMA/CHMP/589317/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. Remsima assessment report. 27 June 2013) che, a questo proposito, recita: "*A numerical imbalance in serious adverse events was observed in the study CT-P13 3.1 with a higher number of serious infections, including active tuberculosis....Serious infections, including tuberculosis will be closely monitored on a longer term...*". Questa affermazione deve pertanto essere presa in considerazione dai prescrittori quando scelgono infliximab biosimilare e soprattutto dalle autorità regionali che permettano un *follow-up* adeguato dei pazienti trattati con biosimilari.
Nella valutazione dell'approccio terapeutico nel paziente con artrite reumatoide, la Commissione ha anche preso in considerazione i più recenti dati di farmacoeconomia sull'approccio globale alla patologia reumatica, che devono valutare l'impatto economico del farmaco in funzione della qualità della vita del paziente (Ganz 2015). La presente Commissione sulle linee guida della Regione Toscana concorda nel riconoscere nei farmaci biosimilari un'ulteriore opportunità per la cura del malato di AR e raccomanda, qualsiasi sia la decisione delle autorità regionali sulla loro prescrivibilità, di attivare un monitoraggio stretto della loro sicurezza ed efficacia, in confronto non solo al farmaco originatore, ma anche agli altri della stessa categoria. L'uso di uno strumento operativo in Regione Toscana, rappresentato dal progetto ASTRAGALUS disegnato appositamente per monitorare soprattutto la sicurezza dei farmaci biologici, potrebbe essere preso in considerazione nell'immediato futuro. La proposta della Commissione è, quindi, di utilizzare tale strumento, peraltro già operativo, per il monitoraggio anche dei nuovi farmaci biologici, inclusi i biosimilari. In alternativa a questo strumento, la Commissione segnala anche il progetto MITRA della Società italiana di reumatologia specificamente dedicato alla AR per la valutazione dei DMARD sintetici e dei farmaci biologici sul territorio nazionale.

Bibliografia

Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum1988; 31: 315-24.

Atzeni F et al. Artrite reumatoide all'esordio. Reumatismo 2007; 592: 100-17.

Atzeni F et al. Position paper of Italian Rheumatologists on the use of biosimilar drugs. Clin Exp Rheumatol 2014; 3: 1-4.

Cantini F et al. SAFEBIO. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev 2015; 14: 503-09.

Caporali R et al. Raccomandazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici nella gestione dei pazienti con artrite reumatoide - Efficacia clinica. Reumatismo 2012; 64: 7-16.

CHMP/437/04 Rev 1 Committee for Medicinal Products for HumanUse (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products 23 October 2014.

Combe B et al. Recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66: 34-45.

Drossaers-Bakker KW et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arthritis Rheum 1999; 42: 1854-60.

Emery P et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002; 61: 290-97.

EPAR (European Public Assessment Report). Inflectra™ infliximab - Assessment Report for Inflectra (Doc. Ref. EMEA/H/C/002778/0000) 27 June 2013, EMA/CHMP/589422/2013.

Fiorino G ewt al. SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. Autoimmunity Rev 2014; 13: 751-55.

Gabay C et al. ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381: 1541-50.

Ganz ML et al. Key data elements for use in cost-utility modeling of biological treatments for rheumatoid arthritis. J Med Econ 2015; 19: 1-10.

Isaacs JD et al.The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 4-7.

Kremer JMet al. Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 1994; 37: 316-28.

Sarzi-Puttini P et al. Le raccomandazioni delle società scientifiche per il trattamento dei reumatismi infiammatori con i farmaci biologici: anno 2010. Current opinion in rheumatology Edizione Italiana 2010; 5: 34-45.

Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1605-12.

Schiff M et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. Ann Rheum Dis 2014; 73: 86-94.

Smolen JS et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; 69: 631-37.

Visser K et al. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 1017-25.

Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1613-20.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artropatia emofilica

Definizione

L'emofilia A è una patologia ereditaria trasmessa come carattere legato al cromosoma X, dovuta alla ridotta o assente produzione di fattore VIII o alla produzione di una molecola di fattore VIII strutturalmente abnorme.
L'emofilia B è anch'essa ereditaria, trasmessa come carattere legato al cromosoma X e dovuta alla ridotta o assente produzione di fattore IX (fattore di Christmas) o alla produzione di fattore IX strutturalmente abnorme.
Data l'accresciuta aspettativa di vita, sono disponibili oggi sempre più dati relativi alla gestione del paziente emofilico più anziano e agli aspetti legati al protrarsi delle complicanze emorragiche. Le linee guida dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione, proposte da Santagostino e approvate il 20/11/2003 dai direttori dei 47 centri emofilia italiani e consultabili all'indirizzo www.aiceonline.it, riguardano l'emofilia, ma non vi sono linee guida italiane relative all'artropatia emofilica.
Le linee guida per la gestione dell'emofilia redatte dalla World Federation of Haemophilia (WFH) fanno riferimento anche all'artropatia emofilica.
Secondo la procedura standardizzata, nella prima fase di questo progetto sono state indicate le categorie di prova IB e IV e la forza della raccomandazione A, B, C e D.

Patogenesi

L'artropatia emofilica può svilupparsi nella seconda decade di vita e talvolta più precocemente. L'evento scatenante è rappresentato dall'emartro, che induce un danno a carico della struttura cartilaginea e che è in grado anche di attivare una reazione infiammatoria a carico della membrana sinoviale con depositi di emosiderina e successiva organizzazione dell'essudato intrarticolare. L'artropatia emofilica è caratterizzata dalla comparsa del danno articolare rapido e progressivo.
La sede più frequente di emorragia negli emofilici è rappresentata dalla *target joint* che può essere il ginocchio, la caviglia e il gomito. I dati presenti in letteratura evidenziano una complessa relazione tra la presenza di emartro ricorrente, la sinovite e lo sviluppo dell'artrite nei soggetti emofilici (Busso 2003, Bokarewa 2002, Hoots 2006).
Tali cambiamenti possono causare dolore e portare alla formazione di aderenze, di rigidità articolare, di produzione di osteofiti, di cisti subcondrali con l'ispessimento della sinovia e conseguente e successiva distruzione della cartilagine articolare. Con l'anchilosi il dolore si riduce e può scomparire. Gli esiti si manifestano con la riduzione dell'escursione articolare (*range of motion*-ROM) per l'instaurarsi dell'artrosi e un marcato deterioramento della qualità della vita (*quality of life*-QOL).

Per lo studio e la stadiazione dell'artropatia emofilica la Regione Toscana, negli anni 2007-2011 ha finanziato il progetto: "Hemophilic arthropaty: from bleeding to damage. Stadiazione e terapia dell'artropatia emofilica. Proposta integrata per il controllo e contenimento dei costi sociosanitari."

Diagnosi

La diagnosi dell'artropatia emofilica dovrà essere precoce, in accordo con i dati presenti in letteratura (Marilyn 2007) e a questo scopo sono utili l'esame ecografico, come suggerito anche dalle linee guida della WFH e da alcuni lavori presenti in letteratura (Querol 2012) e la risonanza magnetica, in quanto in grado di valutare le alterazioni a carico della membrana sinoviale, dei tessuti molli, della struttura cartilaginea e della struttura ossea. L'esame radiografico, invece, è in grado di evidenziare le alterazioni osteocondrali solo tardivamente, quando possono essere già presenti fibrosi e anchilosi. Si raccomanda la collaborazione tra l'ematologo del Centro dell'emofilia e valuta il danno della *target joint* mediante il punteggio radiografico di Pettersson (*range* 0-13) e il reumatologo che esegue su ciascun paziente l'esame ecografico per la stadiazione dell'artropatia mediante il punteggio ecografico (*range* 0-21). Quando l'artropatia è grave, con un punteggio radiografico ed ecografico elevati ed è presente dolore persistente con compromissione della qualità della vita del paziente, viene posta l'indicazione all'intervento chirurgico da parte dell'ortopedico che collabora sia con l'ematologo che con il reumatologo.
La stadiazione dell'artropatia avviene mediante valutazione clinica, in accordo con la World Federation of Hemophilia orthopaedic joint scale ed è basata su:
- tumefazione articolare;
- deformità con fissità in flessione;
- angolo di movimento;
- crepitii articolari;
- instabilità;
- deformità e atrofia muscolare.

Il grado di artropatia è compreso tra 0 e 12 per il ginocchio e le caviglie mentre è compreso tra 0 e 10 per il gomito (Gilbert 1993). La stadiazione radiografica, in accordo con il punteggio di Pettersson da 0 a 13 del 1980, prevede 8 parametri per ciascuna articolazione:
- osteoporosi (0-1);
- allargamento dell'epifisi (0-1);
- irregolarità subcondrali (0-1-2);
- irregolarità subcondrali (0-1-2);
- restringimento della rima articolare (0-1-2),
- formazione di cisti subcondrali (0-1-2);
- erosioni (0-1);
- irregolarità dei rapporti articolari (0-1-2);
- deviazione assiale (0-1-2).

Il punteggio ecografico (0-21) valuta (Melchiorre 2011):
- versamento (0-3);

- versamento/emartro (0-3);
- ispessimento della membrana sinoviale con segnale Power Doppler (1-2);
- ispessimento della membrana sinoviale senza segnale Power Doppler (1-3);
- setti fibrosi (0-1);
- depositi di emosiderina (0-1);
- rimodellamento osseo (0-1);
- erosioni (0-1);
- danno cartilagineo (1-3).

La valutazione mediante risonanza magnetica avviene mediante il punteggio di Pettersson secondo la scala predittiva (0-10) o additiva (0-20) (Lundin 2005).

Terapia

Gli obiettivi della terapia sono togliere il dolore e migliorare la funzione articolar e la qualità della vita del paziente affetto da artropatia emofilica (Bokarewa 2002, Schulman 2007). La scelta terapeutica dipende dalla gravità dell'artropatia e dalle risorse disponibili. Il primo livello di raccomandazione, in accordo con i dati della letteratura (**racc. A**) è di iniziare già in età infantile (e comunque non più tardi del primo emartro) il trattamento con derivati plasmatici del fattore carente (profilassi primaria), in quanto la recidiva degli emartri può rendere meno efficace la terapia sostitutiva (profilassi secondaria) (Arnold 2003, Morfini 2007). Il secondo livello di raccomandazione (**racc. A** e **D**) riguarda la necessità di trattare il dolore con FANS della categoria dei COX-2 inibitori (mentre sono da evitare l'acido acetilsalicilico e gli steroidi) e di iniziare un trattamento riabilitativo che prevenga l'atrofia muscolare e consenta l'utilizzo di ortesi che possano aiutare il soggetto con disabilità.
Il terzo livello di raccomandazione (**racc. A, B, C** e **D**) consiste nel trattamento chirurgico artroscopico con l'indicazione a sinoviectomia, artrodesi o protesi in base alla gravità dell'artropatia. In tal caso, è opportuno valutare le risorse disponibili del fattore carente che potrà essere utilizzato anche dopo l'intervento chirurgico durante la fase riabilitativa. Altre terapie sono allo studio per evitare la progressione dell'artropatia, dal momento che molti degli aspetti patogenetici rimangono non del tutto chiariti.

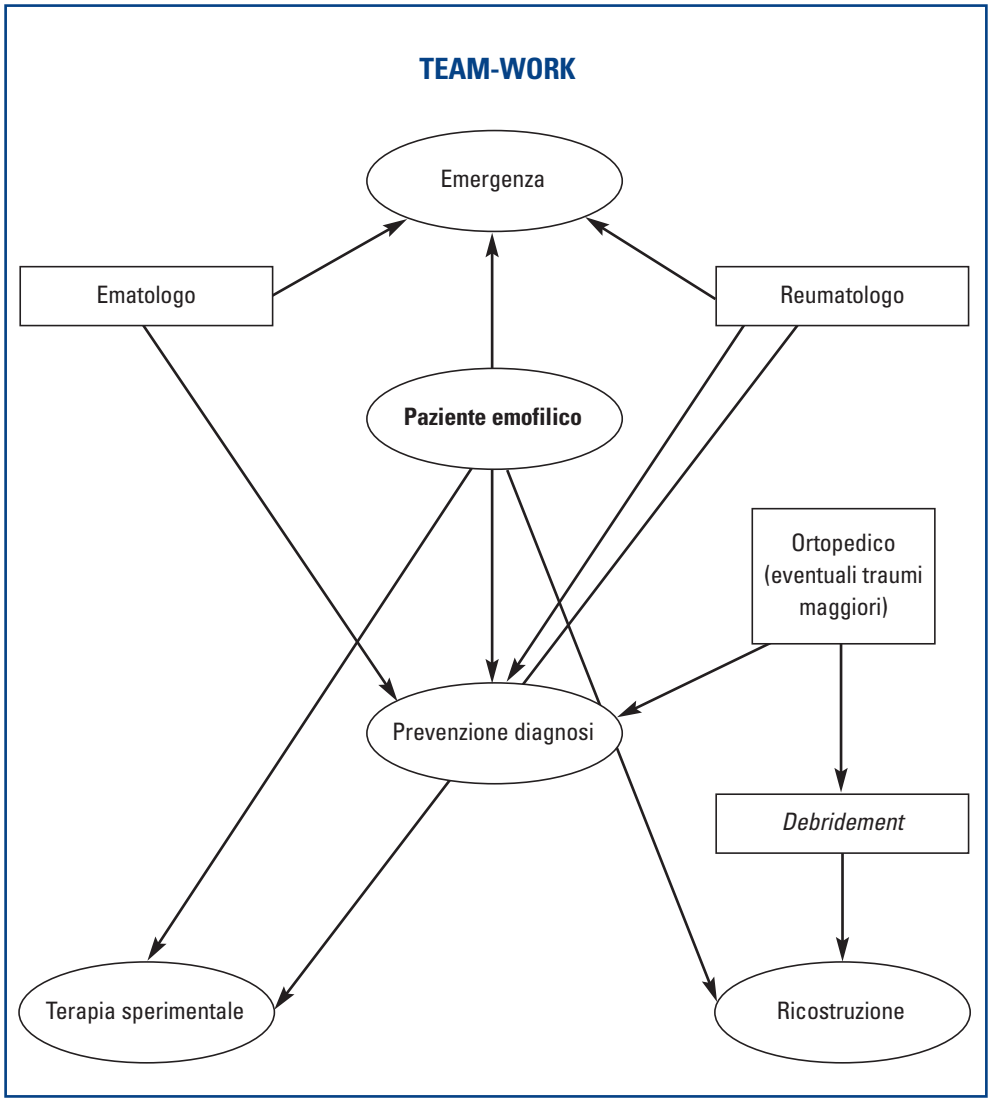
Tabella 1. Rapporto tra gli episodi di sanguinamento e i livelli ematici dei fattori della coagulazione

Gravità	Livello di fattore carente	Episodi di sanguinamento
Elevata	<1 UI/dl (<0,01 UI/ml) o <1% del valore normale	spontanei in articolazione o nel muscolo in assenza di documentate alterazioni emostatiche
Moderata	1-5 UI/dl (0,01-0,05 UI/ml) o 1-5% del valore normale	prolungati sanguinamenti occasionali e spontanei senza traumi o interventi chirurgici
Lieve	5-40 UI/dl (0,05-0,04 UI/ml) o 5-<40% del valore normale	gravi emorragie in seguito a traumi importanti o interventi chirurgici; rari i sanguinamenti spontanei

Tabella 2. Relazione tra la sede del sanguinamento e la frequenza espressa in valore percentuale

Sede del sanguinamento	Frequenza (%)
Emartro a carico di ginocchio, caviglia e gomito, raro a carico di spalla, polso e anca	70-80%
Emorragia a carico del muscolo	10-20%
Altri sanguinamenti importanti	5-10%
Sistema nervoso centrale	<5%

Figura 1. Percorso terapeutico



Bibliografia

Arnold EL et al. Acute injection site reaction to intraarticular etanercept administration (letter). Arthritis Rheum 2003; 48: 2078-79.

Bokarewa MI et al. Tissue factor as a proinflammatory agent. Arthritis Res 2002; 4: 190-95.

Bokarewa MI et al. Intra-articular tissue factor/factor VII complex induces chronic arthritis. Inflamm Res 2002; 51: 471-77.

Busso N et al. Role of the tissue factor pathway in synovial inflammation. Arthritis Rheum 2003; 48: 651-59.

Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30: 3-6.

Guidelines for the managemnt of Haemophilia 2th Edition. Haemophilia 2012, Jul: DOI:101111/J1365-2516.2012.02909.x.

Hoots WK. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. Semin Hematol 2006; 43: S18-S22.

Lundin B et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. Haemophilia 2005; 11: 109-15.

Marilyn J et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. New England J Med 2007; 357: 535-44.

Melchiorre D et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. Haemophilia 2011; 17: 112-17.

Morfini M et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. Haemophilia 2007; 13: 502-07.

Querol F et al. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. Haemophilia 2012; 18: e215-26.

Pettersson H et al. A radiologic classification of the haemophilic arthropathy. Clin Ortho Relat Res 1980; 149: 153-59.

Schulman S et al. Confusion around the official classification of arthropathy. Haemophilia 2007; 13: 117-19.

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: spondilite anchilosante e spondilite associata a malattia cronica intestinale

Definizione

Le spondiloartriti (SpA) sono malattie reumatiche croniche che comprendono entità cliniche diverse, accomunate da alcune caratteristiche cliniche (impegno periferico, entesitico e assiale) e genetiche (aggregazione familiare e HLA); le differenze vengono definite, nella maggior parte dei casi, dall'impegno extra-articolare (spondilite anchilosante o AS, artrite psoriasica o PsA e spondiloartrite associate a malattia infiammatorie croniche intestinali o MICI).
Le linee guida descritte per la spondilite anchilosante (AS) e le spondiliti associate a MICI verranno trattate separatamente dalla PsA, in ragione della distinzione presente in letteratura delle più recenti raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia (SIR) e della Società Europea di Reumatologia (EULAR). Tuttavia, alcuni concetti generali sono estensibili a tutte le patologie prese in esame.

Introduzione

Le linee guida della Regione Toscana per le spondilite (AS) e per le spondiloartriti associate a MICI (di cui non esiste una specifica letteratura, attualmente) fanno riferimento alle raccomandazioni del 2008 della Società Italiana di Reumatologia (SIR) (D'Angelo 2008), integrati con gli aggiornamenti della Società Europea di Reumatologia (EULAR) e il Gruppo Internazionale di Studio sulle Spondiliti (ASAS) del 2009 e del 2011 (Sieper 2009, van der Heijde 2011).
Le spondiliti anchilosanti sono accomunate da un progressivo e grave danno delle articolazioni e della colonna vertebrale, con conseguente disabilità e peggioramento della qualità della vita (Carette 1983, Sieper 2007) e rilevanti costi diretti e indiretti per la comunità in termini d'invalidità e disoccupazione (Salaffi 2005). Secondo le più recenti prove di letteratura, un intervento precoce con i farmaci anti-TNF alpha è in grado di modificare il corso naturale della malattia nella finestra temporale dei primi 5-10 anni, che definisce il suo grado di gravità e in cui i pazienti sono più responsivi ai trattamenti (Rudwaleit 2004, Sieper 2009). L'introduzione nel 2009 dei criteri ASAS (vedi la tabella 1 a pag. 55) con l'inserimento della risonanza magnetica al posto della radiografia tradizionale, ha condizionato e rivoluzionato l'approccio alla diagnosi e al trattamento, rendendolo sempre più efficace e tempestivo.
Da qui sorge la necessità anche per Regione Toscana di adeguarsi agli standard europei e internazionali per migliorare la vita dei pazienti in primo luogo e, sul lungo periodo, di ridurre i costi sociali degli handicap conseguenti al mancato trattamento.

L'approccio alla malattia rimane, comunque, inter-disciplinare: prevede un processo collaborativo tra diverse figure in un lavoro di gruppo tra medico di medicina generale, reumatologo, fisioterapista, ortopedico e fisiatra e, per le comorbilità, gastroenterologo, oculista e dermatologo.
Nel 2008, è stata condotta la 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*), iniziativa internazionale che ha coinvolto 10 paesi nel mondo (Australia, Austria, Belgio, Danimarca, Germania, Grecia, Italia, Norvegia, Spagna e Turchia) da cui sono nate le prime linee guida europee sul trattamento della spondiloartrite che comprendono le nuove metodiche di *imaging* (risonanza magnetica) e da cui sono tratte le singole linee guida nazionali che sono state ulteriormente validate in alcuni paesi tra cui l'Italia (Kain 2008).
Da questa iniziativa, sono nate le basi delle raccomandazioni attualmente utilizzate e che sono state poi successivamente ampliate nel 2009 e 2011 da EULAR e ASAS.
Queste linee guida hanno l'obiettivo di integrare le raccomandazioni del 2008 della SIR con le più recenti indicazioni del 2009 e del 2011 dell'EULAR e dell'ASAS, in modo tale da formulare indicazioni per il clinico basate sulle prove di letteratura, in grado di migliorare la gestione pratica quotidiana dei pazienti con spondilite, nell'ambito della diagnosi, monitoraggio e trattamento.

Tabella 1. Criteri ASAS per la classificazione della spondiloartrite assiale (SpA)

Lombalgia infiammatoria* cronica di durata >3 mesi con età d'insorgenza <45 anni		
Sacroileite all'*imaging* con >1 caratteristica della SpA**	**e/o**	**HLA-B27 con >2 caratteristiche della SpA**

*Definizione di lombalgia infiammatoria secondo i criteri di Berlino (almeno due parametri):
- rigidità mattutina >30 min
- miglioramento con l'esercizio e non con il riposo
- risveglio nella seconda parte della notte per lombalgia
- sciatica alternante

**Sacroileite radiologica:
- alla RM (sequenze STIR o T1 con mdc, ossia con gadolinio): infiammazione attiva delle sacroiliache (edema del midollo osseo o osteite, capsulite, sinovite ed entesite)
- alla radiografia tradizionale: sacro ileite radiologica secondo i criteri di New York modificati (sacro ileite >II grado bilaterale o >III grado monolaterale)

**Caratteristiche delle SpA:
- lombalgia infiammatoria
- artrite
- entesite (achilleo)
- uveite
- dattilite
- psoriasi
- Crohn/RCU (MICI)
- buona risposta agli antiinfiammatori (FANS)
- familiarità per SpA
- HLA B27
- aumento della PCR

Metodologia

Sulla base del precedente studio italiano di D'Angelo, sono stati indicati il livello di prova (da Ia a IV secondo la scala di Shekelle), la forza (da A a D) di raccomandazione (vedi la tabella 2 a pag. 57) e il livello di accordo tra esperti definito da 1-5, secondo la scala di Likert (fortemente in disaccordo, in disaccordo, indifferente, d'accordo, fortemente in accordo) e infine espresso in percentuale. Per le raccomandazioni ASAS del 2010, il livello di prova e di forza è stato estrapolato dalle analisi della letteratura riportata e il livello di accordo tra esperti è stato definito dalla media dello score numerico di ciascuno da 0 a 11 sulla forza della raccomandazione (Braun 2011).

Diagnosi

Risonanza magnetica

Dalle raccomandazioni 3E italiane del 2008 emerge un forte accordo tra gli esperti circa la lombalgia cronica infiammatoria come criterio d'invio dal medico di famiglia al reumatologo e come criterio clinico di diagnosi della AS in fase precoce, perfezionata mediante l'utilizzo della RM.
Mentre la radiografia tradizionale del bacino non ha nessuna o poca utilità nelle fasi iniziali della malattia, la RM permette di fare una diagnosi precoce di sacroileite "attiva" grazie a un'alta sensibilità e specificità (Bollow 2000, Sidiropoulos 2009) per cui è stata inserita nei criteri ASAS del 2009.
A tal proposito, a questa raccomandazione, si aggiunge quella del 2010 internazionale (Van der Heijde 2011) (ottenuta da dei questionari sottoposti a 1246 reumatologi di 18 paesi), della necessità di utilizzare i criteri ASAS per la diagnosi precoce, con la definizione di "malattia attiva" (edema del midollo osseo) mediante la RM (accordo tra esperti dell'86%).
Le sequenze STIR della RM (T2 con soppressione del grasso) sono considerate dalle linee guida italiane del 2008 sufficienti per la diagnosi precoce per la capacità di riconoscere l'edema dell'osso (D'Angelo 2008), sebbene in casi dubbi possa essere necessario ricorrere al gadolinio (mezzo di contrasto in sequenza T1 con soppressione del grasso) per esaltare meglio il segnale ed evidenziare l'aumento di perfusione dell'osso (osteite) (Sieper 2009).
Inoltre, la tomografia computerizzata del bacino non è stata considerata utile ai fini della diagnosi precoce in quanto non è in grado di evidenziare la malattia "attiva" e per la forte quantità di radiazioni ionizzanti.
Nuove metodiche diagnostiche quali l'ecografia delle sacroiliache sono state recentemente proposte come tecnica complementare alla RM ma devono ancora essere standardizzate, validate in studi multicentrici, e inserite nelle linee guida nazionali e internazionali, anche se hanno dimostrato un'iniziale interessante capacità di studio delle strutture legamentose peri-articolari delle sacroiliache (Bandinelli 2013).

Monitoraggio

Secondo le linee guida del 2008, per la valutazione dell'attività di malattia, sono raccomandati soprattutto i parametri clinici sulla base dei sintomi del paziente: il BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) e la VAS (scala visuale analogica del dolore) del medico sulla valutazione generale. La PCR e la VES possono essere utili, mentre la RMN si utilizza nella pratica clinica del *follow-up* solamente in casi selezionati (vedi la tabella 2).

Tabella 2. Raccomandazioni italiane per la diagnosi e il monitoraggio della spondilite (iniziativa 3E 2008)

Diagnosi	Livello di prova	Forza della raccomandazione	% di accordo tra esperti
1) lombalgia infiammatoria centrale nella diagnosi di SpA precoce, specialmente se associata alla caratteristiche della SpA, incluse: limitazione della mobilità spinale, sciatalgia, uveite, artrite, entesite, dolore toracico, HLA B27, aumento degli indici di flogosi, risposta rapida agli antiinfiammatori (FANS) e la familiarità per SpA, psoriasi o Crohn/RCU (MICI)	III	C	93%
2) il medico di famiglia dovrebbe inviare al reumatologo il paziente con lombalgia infiammatoria	IV	D	85%
3) la sequenza STIR per RM delle sacroiliache ha un'accuratezza sufficiente per la diagnosi di AS	III	C	95%
Monitoraggio			
1) per la valutazione dell'attività di malattia: BASDAI e la VAS del medico sullo stato di salute sono raccomandati; la PCR e la VES possono essere utili; la RM si utilizza solamente in casi selezionati	IV	D	91%
2) per la valutazione della severità di malattia: BASFI, test clinici di valutazione della mobilità assiale e delle coxofemorali, impegno extra-articolare, radiografia del bacino e del rachide	IV	D	92%
3) per la valutazione della prognosi: forme giovanili (esordio <16 aa), durata di malattia, coxite e artriti periferiche, elevato BASDAI e BASFI all'esordio, rapida progressione radiologica, scarsa efficacia dei FANS	IV	D	90%

Per la valutazione della gravità di malattia, ossia del danno funzionale, sono considerati fondamentali sia l'esame clinico sia la metrologia sia l'utilizzo della radiografia tradizionale. La radiografia è utile per il *follow-up* della progressione radiologica della malattia più avanzata (con la valutazione sia del grado di sacro-ileite del bacino sia della presenza di sindesmofiti a livello del rachide).
In particolare, la metrologia è stata lievemente rivista da quando sono state scritte le linee guida del 2008 e a oggi si utilizza, nella pratica clinica il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), raccomandato dall'ASAS, che è un indice composito che comprende la flessione anteriore (Shober test) e laterale del rachide lombare, la rotazione del rachide cervicale, la distanza tragoparete e la distanza intermalleolare.

Terapia

La tabella 3 indica le raccomandazioni più recenti nazionali e internazionali per il trattamento. Laddove non è controindicata, la terapia con FANS e COX-2 è la prima consigliata, efficace su dolore e mobilità (Dougados 1999, van der Heijde 2005, El Miedany 2006).

Tabella 3. Terapia non biologica (raccomandazioni italiane 3E 2008)

Raccomandazioni	Livello di prova	Forza della raccomandazione	% di accordo tra esperti
1) sia i FANS tradizionali sia i COX-2 sono efficaci per il controllo del dolore, con preferenza ai farmaci a lunga emivita; in caso di disturbi gastroenterici è preferibile un COX-2 o un FANS con protettore gastrico	Ib	B	81%
2) la terapia continuativa con FANS e COX-2 è efficace sulla progressione radiologica, oltre che sulla motilità e sul dolore	Ib	B	95%
3) i FANS tradizionali e i COX-2 sono efficaci anche sulla malattia articolare ed entesitica, anche se in modo minore rispetto alla colonna	Ib	A	93%
4) i FANS tradizionali e i COX-2 possono essere utilizzati con molta cautela nei pazienti con malattia cronica intestinale associate	IIa	C	89%
5) le infiltrazioni di cortisone possono essere indicate in caso di entesite solo nel caso in cui le entesi colpite siano in numero limitato. Il trattamento ottimale per la costo condrite non è noto	III	C	88%
6) il pamidronato endovenoso può essere considerate nei casi resistenti a FANS	Ib	C	78%

L'uso continuativo sembra addirittura che determini un arresto o una decelerazione della progressione radiologica sul lungo periodo (Wander 2005).
I dati di letteratura non dimostrerebbero una riaccensione della malattia infiammatoria intestinale in corso di terapia con COX-2, ma tale trattamento va eseguito con molta cautela, solo per brevissimi periodi e in casi selezionati (Sandborn 2006).
Il fallimento della terapia con antiinfiammatori eseguita per almeno 4 settimane è essenziale per la scelta terapeutica dell'anti-TNF alpha, in caso di malattia molto attiva clinicamente (BASDAI >4) e sulla base dell'opinione dell'esperto. Gli anti-TNF sono gli unici agenti biologici efficaci nella spondilite e sono in grado di determinare una remissione clinica e strumentale in termini di edema alla

Tabella 4. Terapia biologica e non farmacologica (raccomandazioni ASAS 2010)

Raccomandazioni	Livello di prova	Forza della raccomandazione	% di accordo tra esperti
1) pazienti eleggibili per anti-TNF alpha: - criteri -ASAS e New York per spondiloartrite assiale - malattia attiva da più di 4 settimane, con BASDAI >4 e con l'opinione dell'esperto 2) dopo il fallimento terapeutico di: - per le forme assiali: uso di due FANS per almeno 4 settimane fino al massimo dosaggio tollerato (ma non il DMARD) - per le forme periferiche (artrite): almeno un DMARD (preferibilmente la salazopirina) - per le forme entesitiche: trattamento locale 3) rivalutati mediante: - ASAS core set e BASDAI ogni 12 settimane - efficacia al trattamento definita dal miglioramento del BASDAI del 50% o di 2/10 e l'opinione dell'esperto	Ib	B	81%
La presenza di malattia intestinale concomitante condiziona la scelta dell'antiTNF (non efficacia di enbrel)	IA	A	9,4±0,2
Il passaggio ad altro biologico può essere utile in caso d'inefficacia	IA	A	9,4±0,2
Non ci sono prove dell'uso di biologici non anti-TNF	IB	A	9,4±0,2
La fisioterapia con educazione del paziente ed esercizio regolare sia a casa sia in piccoli gruppi tramite associazioni è indicata e utile	IA	A	8,8±0,4

RM, ma non ci sono, attualmente, dati di letteratura che dimostrino un'efficacia sul danno radiologico acquisito (Zochling 2006, van der Heijde 2006).
Pertanto, l'azione di questi farmaci si è dimostrata molto più rilevante nelle fasi precoci della malattia (Braun 2007, Inman 2008, van der Heijde 2008, Haibel 2008, Barkham 2009).
Inoltre, nei pazienti con malattia infiammatoria cronica sono indicati, tra gli antiTNF solo gli anticorpi monoclonali (adalimubab e infliximab) e non il recettore del TNF (etanercept) che, a differenze degli altri, non è efficace su tale comorbilità.
In caso di uveite, l'unico farmaco ad aver dimostrato una reale efficacia è l'adalimubab (Guignard 2006), ma le linee guida internazionali e nazionali finora non si pronunciano e ulteriori studi comparativi tra i farmaci andranno condotti in futuro.
Altri trattamenti farmacologici sono contemplati: in particolare, l'uso del pamidronato endovena per la malattia assiale nei casi di pazienti refrattari ai FANS, si è dimostrato efficace in un unico studio controllato [Maksymowych 2002).
Sebbene altri studi controllati debbano essere condotti in futuro, dalle linee guida italiane si evince che l'uso dei bifosfonati è utile nella SpA attiva e non solo nel trattamento dell'osteoporosi associata e che potrebbe essere utile anche nel caso di controindicazioni relative (infezioni attiva o latente trattabile con profilassi) o assolute (tumori e scompenso cardiaco severo) all'uso dell'anti-TNF.
Il trattamento infiltrativo con cortisone è consigliato in caso di entesiti, prima di decidere per la terapia anti-TNF, solo qualora le sedi interessate siano limitate, anche non sono stati condotti studi clinici controllati.
I farmaci di fondo cosiddetti DMARD (metotrexato, leflunomide e salazopirina o sulfasalazina) sono consigliati in casi di artrite periferica prima dell'anti-TNF, ma la salazopirina è quella che ha dimostrato in più studi di essere efficace, soprattutto nelle prime fasi di malattia (Chen 2005, Braun 2006, Braun 2011).
Infine, l'educazione posturale e la mobilizzazione del rachide sono fondamentali come una vera e propria terapia non farmacologica, sia fatta a casa con schemi preformati sia, soprattutto, mediante una fisioterapia mirata e specifica (Dagfinrud 2008).

Bibliografia

Bandinelli F et al Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared to ultrasound examination in early spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford) 2013; ePub ahead to print.

Barkham N et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis and Rheumatism 2009; 60: 946-54.

Bollow M et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2000; 59: 135-40.

Braun J et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1147-53.

Braun J et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. Rheumatology 2007; 46: 999-1004.

Braun J et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). Arthritis Rheum 2011; 63: 1543-51.

Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis 2011; 70: 896-904.

Carette S et al. The natural disease course of Ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1983; 26: 186-90.

Dagfinrud H et al. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD002822.

D'Angelo S et al. Italian evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the 3E Initiative in Rheumatology. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 1005-11.

Dougados M et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one-year versus a 6-week non-steroidal anti-inflammatory drug trial. Rheumatology 1999; 38: 235-44.

El Miedany Y et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2006; 101: 311-17.

Haibel H et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis and Rheumatism 2008; 58: 1981-91.

Inman RD et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis and Rheumatism 2008; 58: 3402-12.

Kain T et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. MJA 2008; 188: 235-37.

Rudwaleit M et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 665-70.

Salaffi F et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in a Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 819-28.

Sandborn WJ et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 203-11.

Sieper J et al. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369: 1379-90.

Sieper J et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2009; 68; 1-44.

Sieper J et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain; a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009; 68: 784-88.

Sidiropoulos PI et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing

spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. Rheumatology 2008; 47: 355-61.

van der Heijde D et al. 2010 update of the international ASAS for the Assessment of Spondyloarthritis international Society recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 905-08.

van der Heijde D et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. Arthritis Rheum 2005; 52: 1205-15.

van der Heijde D et al. ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism 2006; 54: 2136-46.

van der Heijde D et al. ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1218-21.

Wanders A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 1756-65.

Zochling J et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 423-32.

Guignard S et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1631-34.

Maksymowych WP et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2002; 46: 766-73.

Chen J et al. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD004800.

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti: artrite psoriasica

Definizione

L'artrite psoriasica (PsA) è una spondiloartrite che può avere impegno assiale, entesitico e periferico, con una frequente associazione con la psoriasi (Wright 1976) anche se quest'ultimo elemento non è essenziale ai fini della diagnosi, per la quale i criteri CASPAR di recente introdotti (Taylor 2006) considerano anche altri elementi (vedi la tabella 1 a pagina 64).
Anche se tradizionalmente considerata meno disabilitante delle altre patologie reumatiche, questa malattia presenta in un'alta percentuale di pazienti un *pattern* erosivo e gravemente destruente (Gladman 1990). Pertanto, il concetto generale dell'importanza della diagnosi e trattamento precoce nelle SpA deve essere esteso anche alla PsA. La definizione di fase *early* è addirittura anticipato rispetto alle altre SpA e oscilla tra 12 settimane e 2 anni, con dati non univoci in letteratura (Lindqvist 2008, Scarpa 2008, Bandinelli 2012). In particolare, l'introduzione dei criteri di CASPAR ha cambiato l'approccio alla malattia, avendo dimostrato una sensibilità e specificità elevate per la diagnosi precoce (Chandran 2007, D'Angelo 2009) a differenza dei vecchi criteri di Moll e Wright che risultavano inadeguati. Unico loro limite residuo è l'aver mantenuto il criterio radiologico che ha una utilità molto scarsa in tale fase.
L'ecografia articolare e delle entesi rappresenta tuttora il *gold standard* nella diagnosi strumentale iniziale sia nelle forme periferiche sia nelle forme entesitiche, tanto nella PsA quanto nelle SpA, anche per il riconoscimento di manifestazioni subcliniche della malattia (Bandinelli 2011).
Tuttavia, per quanto vi siano prove di letteratura (De Miguel 2011, D'Agostino 2011, Bandinelli 2012), la metodica sia stata standardizzata (Bandinelli 2012) e sia largamente utilizzata nella pratica clinica per il controllo stretto delle terapie (Naredo 2010, Bandinelli 2013), ancora non è stata inserita nelle linee guida né nazionali né internazionali.
In caso d'impegno assiale della malattia, vale quanto detto in precedenza nelle linee guida dell'AS.
L'obiettivo di quest'ulteriore specifica delle linee guida è di integrare le raccomandazioni del 2011 della Società Italiana di Reumatologia (SIR) (Salvarani 2011) con gli aggiornamenti della Società Europea di Reumatologia (EULAR) (Ash 211) relative alla PsA, che fanno soprattutto riferimento alle indicazioni del trattamento della patologia.
Dalle linee guida europee (Gossec 2012) emergono sia indicazioni sui principi generali sia sulla terapia (vedi la tabella 2 a pag. 64).

Terapia

La tabella 3 (pag. 65) indica le raccomandazioni più recenti internazionali al trattamento (Gossec 2012). Laddove non sia controindicata, la terapia con FANS e COX-2 è la prima consigliata nella PsA, anche se i dati riguardanti la sua efficacia sono limitati (Sarzi-Puttini 2001, Kivitz 2007).

Tabella 1. Criteri di CASPAR (specificità 0,987; sensibilità 0,914)

Malattia articolare infiammatoria (articolazioni, rachide o entesiti) che corrisponde a tre o più dei seguenti requisiti
• Presenza attuale di psoriasi cutanea o del cuoio capelluto, a giudizio del reumatologo
• Storia personale di psoriasi, documentata da un dermatologo o dal medico di famiglia o dai genitori, se paziente minorenne
• Storia familiare di psoriasi, testimoniata dai genitori o altri familiari
• Distrofie ungueali psoriasiche (onicolisi, infossamenti, ipercheratosi) riscontrabili alla visita
• Test del fattore reumatoide negativo
• Presenza di dattilite (rigonfiamento di un intero dito)
• Storia di dattilite, documentata da un reumatologo
• Documentazione radiografica di neoformazione ossea iuxta articolare alle mani o ai piedi

Tabella 2. Raccomandazioni europee per l'artrite psoriasica: principi generali

Principi generali	Livello di prova	Forza della raccomandazione	Accordo tra esperti (0-10)
L'artrite psoriasica richiede un approccio multidisciplinare perché è una malattia eterogenea e potenzialmente grave	III	C	9,8±0,5
La scelta terapeutica deve essere condivisa tra medico e paziente e deve mirare alla cura migliore	IV	D	9,8±0,8
Il reumatologo deve essere il primo specialista a occuparsi dei problemi muscolo-scheletrici; dermatologo e reumatologo devono collaborare nella diagnosi e nel trattamento in presenza di un impegno cutaneo significativo	IV	D	9,6±0,8
Il primo obiettivo della cura della PsA è migliorare la qualità della vita, attraverso il controllo dei sintomi, la prevenzione del danno strutturale, la normalizzazione della funzione sociale, il blocco dell'infiammazione, con il *target* della remissione	III	C	9,7±0,6

Va specificato che la malattia cutanea non risente di questo trattamento, che ha effetto sul dolore articolare, mentre i farmaci di fondo (DMARDs) come il metotrexato e la leflunomide hanno indicazione anche per la psoriasi. L'unico DMARD che non influisce sulla componente dermatologica è la salazopirina (che, però, è in grado di influire sulla componente intestinale qualora tutte e tre le malattie infiammatorie fossero presenti contemporaneamente).

Tabella 3. Raccomandazioni europee per l'artrite psoriasica: terapia

Terapia della PsA	Livello di prova	Forza della raccomandazione	Accordo tra tra esperti (0-10)
Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) possono essere utilizzati per il controllo dei segni e sintomi della PsA	Ib	A	9,4±0,9
I farmaci di fondo (DMARDs), metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, devono essere presi in considerazione nel trattamento della malattia in fase precoce attiva (in particolare, quando ci sono: molte articolazioni tumefatte, VES e PCR alte, danno strutturale in presenza di infiammazione, rilevanti manifestazioni extra-articolari)	Ib	B	9,4±0,7
I farmaci di fondo (DMARDs) metotrexato e leflunomide devono essere preferiti qualora vi sia associata una patologia cutanea grave in quanto migliorano anche la psoriasi	Ib	A	9,1±1
Le infiltrazioni locali di cortisone devono essere considerate come terapia aggiuntiva; corticosteroidi a basso dosaggio sistemici possono essere utilizzati con cautela	IIIb	C	8,9±1,2
In pazienti con artrite attiva e inadeguata risposta di almeno un DMARDs, la terapia anti-TNF alpha deve essere intrapresa	Ib	B	8,9±1,5
In pazienti con entesite e/o dattilite e insufficiente risposta ai FANS o alle infiltrazioni locali di cortisone, la terapia con anti-TNF alpha deve essere presa in considerazione	Ib	B	8,5±1,5
In pazienti con malattia assiale prevalente attiva e con insufficiente risposta ai FANS, la terapia con anti-TNF alpha deve essere presa in considerazione	IIb	C	9,3±0,9
In pazienti *naive* di trattamento, con malattia molto attiva, può essere eccezionalmente presa in considerazione la terapia anti-TNF alpha come trattamento di prima linea (in particolare, se vi sono molte articolazioni tumefatte, danno strutturale in presenza di infiammazione, e/o rilevanti manifestazioni extra-articolare, soprattutto cutanee)	IV	D	8,6±1,7
I pazienti che non abbiano una risposta adeguata a un anti-TNF alpha possone essere trattati successivamente (*switch*) con un altro anti-TNF alpha	IIb	B	8,9±1,8
Nelle modifiche della terapia, altri fattori possono essere presi in considerazione come le comorbilità e la sicurezza	IV	D	9,5±1

I DMARDs hanno indicazione per le forme periferiche della PsA e devono essere somministrati precocemente, perché un ritardo terapeutico può comportare una peggiore prognosi, analogamente a quanto avviene nell'artrite reumatoide (Lard 2001), anche se i dati in letteratura sono scarsi a questo riguardo (Scarpa 2008, Ritchlin 2009) e non vi sono dati sul danno strutturale. Per il metotrexato, sono consigliati alti dosaggi (fino a 25 mg/settimana) che sono più appropriati delle dosi basse (a partire da 10 mg/settimana) che vengono comunemente utilizzate in Italia per la loro maggiore tollerabilità.
A tale proposito, nell'uso continuativo di questi farmaci è raccomandato l'attento e frequente monitoraggio delle transaminasi e, in casi selezionati, può essere raccomandata la biopsia epatica, soprattutto se concomitano alcolismo, obesità, diabete di tipo 2 e terapie epatotossiche (statine) (Whiting-O'Keefe 1991, Rosenberg 2007, Visser 2009, Curtis 2010).
Il trattamento infiltrativo con cortisonici è raccomandato in particolare in caso di dattilite ed entesite (Eder 2010). Seppur con cautela, l'utilizzo di cortisonici sistemici a basso dosaggio può essere consigliato, perché casi di *flare* (riacutizzazione ed estensione) psoriasica sono stati registrati solo a posologie più elevate (>7,5 mg/dì di prednisone); tuttavia, mancano ancora studi clinici randomizzati sulla loro reale efficacia (Fredriksson 1978, Zink 2006).
Gli anti-TNF alpha sono raccomandati per PsA diagnostica con criteri CASPAR o secondo il parere dell'esperto, quando tali criteri non sono pienamente soddisfatti, in presenza di malattia attiva, non responsiva al trattamento di prima linea o, in casi eccezionali, come terapia di prima linea quando la malattia si presenta particolarmente aggressiva.
Gli anti-TNF alpha che hanno indicazione attualmente in Italia nella PsA, con efficacia dimostrata su tutte le manifestazioni articolari della malattia e sulla psoriasi sono etanercept, adalimubab, infliximab e golimubab (Gladman 1990, Mease 2000, Elkayam 2000, Yazici 2000 e 2002, Van den Bosch 2002, Antoni 2002, Cauza 2002, Salvarani 2003, Provenzano 2003, Heuft-Dorenbosch 2003, Strober 2004, Mease 2004, Feletar 2004, Antoni 2005, Mease 2005 e 2006, Braun 2006, Salvarani 2006, Kavanaugh 2006 e 2007, Genovese 2007, van der Heijde 2007, Gladman 2007, Antoni 2008, Mease 209, Kavanaugh 2009).
Nella definizione di malattia "attiva" secondo le linee guida italiane, vengono presi in considerazioni vari parametri a seconda del *subset* della PsA, su cui influisce alla fine l'opinione dell'esperto come unico parametro a comune.
Nella forma periferica, ci deve essere almeno un'articolazione infiammata (dolente e tumefatta), con scala VAS del dolore >40/100 mm e/o HAQ-DI >0,5.
Nella forma assiale, come già definito per la AS, BASDAI >4/10.
Nella forma entesitica e nella dattilite, vi devono essere la VAS dolore >40/100 e/o HAQ-DI >0,5, dolore alla palpazione di più di due entesi o dita tumefatte, rispettivamente.
Il monitoraggio del trattamento viene condotto mediante l'esame obiettivo (68 articolazioni dolenti e 66 tumefatte, MASES per le entesi, e BASMI per la colonna) e il questionario BASDAI (Gladman 2007 bis e tris).

Bibliografia

Antoni CE et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arthritis Rheum 2002; 47: 506-12.

Antoni CE et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum 2005; 52: 1227-36.

Antoni CE et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1150-57.

Antoni CE et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab. Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol 2008; 35: 869-76.

Ash Z et al. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis. Ann Rheum Dis doi:10.1136/ard.2011.150995

Bandinelli F et al. Ultrasound discloses entheseal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 1275-79.

Bandinelli F et al. Ultrasound (US) detects occult entheseal involvement in early Psoriatic Arthritis and is independently from clinical features and psoriasis severity. Clinical Experimental Rheumatology 2013; 31: 2019-24.

Bandinelli F et al. The role of ultrasound of entheses in Spondiloarthritis. The new perspectives in diagnosis and the importance of the “occult enthesitis” European Muscoloskeletal review 2012; 7: 116-20.

Bandinelli F et al. Ultrasound-integrated tight control of erosion repair in early psoriatic arthritis after Adalimumab treatment. Clin Exp Reumatol 2013; epub.

Braun J et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 316-20.

Cauza E et al. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. Rheumatol Int 2002; 22: 227-32.

Chandran V et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic. ArthritisArthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2007; 57: 1560-63.

Curtis JR et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. Ann Rheum Dis 2010; 69: 43-47.

D’Agostino MA et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by Power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1433-40.

D’Angelo S et al. Sensitivity of the classification of PsA criteria in early PsA. J Reumatol 2009; 36: 368-70.

De Miguel E et al. Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2011; 70: 434-39.

Eder L et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1367-73.

Elkayam o et al. From wheels to feet: a dramatic response of severe chronic psoriatic arthritis to etanercept. Ann Rheum Dis 2000; 59: 839.

Feletar M et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. Ann Rheum Dis 2004; 63: 156-61.

Fredriksson T et al. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157: 238-44.

Genovese MC et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol 2007; 34: 1040-50.

Gladman DD et al Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1990; 17: 809-12.

Gladman DD et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1990; 17: 62-64.

Gladman DD et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. J Rheumatol 2007; 34: 1167-70.

Gladman DD et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise – the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. J Rheumatol 2007; 34: 1733-39.

Gladman DD et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise – the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. J Rheumatol 2007; 34: 1740-45.

Gossec L et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012; 71: 4.

Lindqvist U et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Register-2-year follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis J Rheumatol 2008; 35: 4.

Heuft-Dorenbosch L et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 127-32.

Kavanaugh A et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1038-43.

Kavanaugh A et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2007; 66: 498-505.

Kavanaugh A et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009; 60: 976-86.

Kivitz AJ et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2007; 37: 164-73.

Lard LR et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis:

comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med 2001; 111: 446-51.

Mease PJ et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 385-90.

Mease PJ et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-72.

Mease PJ et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 3279-89.

Mease PJ et al. Continued inhibition of radiographic progressionin patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol 2006; 33: 712-21.

Mease PJ et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis 2009; 68: 702-09.

Naredo E et al. Power Doppler Ultrasonography Assessment of Entheses in Spondyloarthropathies: Response to Therapy of Entheseal abnormalities. J Rheumatol 2010; 37: 10.

Provenzano G et al. Efficacy of infliximab in psoriatic arthritis resistant to treatment with disease modifying antirheumatic drugs: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2003; 62: 680-81.

Ritchlin CT et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1387-94.

Rosenberg P et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. J Hepatol 2007; 46: 1: 111-18.

Salvarani C et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2003; 49: 541-45.

Salvarani C et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 70-78.

Salvarani C et al. Reccommendations fo the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: S28-41.

Sarzi-Puttini P et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: S17-20.

Scarpa R et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6 month trial with methotrexate. Clin Reumatol 2008; 27: 823-26.

Scarpa R et al. Early Psoriatic Arthritis: The Clinical Spectrum. J Rheumatol 2008; 35: 1.

Strober BE. Successful treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept and methotrexate in a patient newly unresponsive to infliximab. Arch Dermatol 2004; 140: 366.

Taylor W et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54; 2665-73.

van den Bosch F et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody

to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2002; 46: 755-65.

van der Heijde D et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. Arthritis Rheum 2007; 56: 2698-707.

Visser K et al. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1094-99.

Whiting-O'Keefe QE et al. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. Am J Med 1991; 90: 711-16.

Wright V et al. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, North Publishing Co. 1976.

Yazici Y et al. A preliminary study of etanercept in the treatmentof severe, resistant psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 732-34.

Yazici Y et al. Etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis: continued efficacy and changing patterns of use after two years. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 115.

Zink A et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006; 33: 86-90.

Malattie autoinfiammatorie

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie autoinfiammatorie

Definizione

Le malattie autoinfiammatorie sistemiche (MAIS) costituiscono un gruppo eterogeneo di affezioni geneticamente determinate che coinvolgono l'immunità innata; sono caratterizzate dalla ricorrenza di episodi febbrili che insorgono senza causa scatenante apparente, in associazione a infiammazione prevalentemente localizzata a carico della cute, delle membrane sierose, della membrana sinoviale, dell'apparato gastroenterico e del sistema nervoso centrale. Il termine autoinfiammatorio descrive l'insorgenza di tali manifestazioni cliniche in assenza di linfociti T auto-reattivi o della produzione di autoanticorpi antigene specifici, caratteristici delle malattie autoimmuni sistemiche.
Le MAIS sono, invece, causate da una mancata regolazione nella produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina IL-1β, il fattore di necrosi tumorale TNF-α, e l'IL-6, cui segue un ritardo patologico nello spegnimento della risposta infiammatoria. Tali affezioni possono essere schematicamente contraddistinte in patologie monogeniche e disordini multifattoriali poligenici, ai quali appartengono la malattia di Behçet, la sindrome PFAPA (sindrome con febbre periodica, aftosi, faringite, linfoadenite), il morbo di Still dell'adulto e la variante sistemica dell'artrite idiopatica giovanile.

Classificazione

Le MAIS monogeniche hanno in comune la ricorrenza di episodi di febbre e d'infiammazione sistemica: sono la febbre mediterranea familiare (FMF), la sindrome da deficit di mevalonato chinasi (MKD), anche conosciuta come sindrome da iper-gammaglobulinemia D (HIDS), la sindrome periodica associata al recettore del TNF-α (TRAPS), le sindromi periodiche associate alla criopirina (siglate globalmente come CAPS), che comprendono a loro volta l'orticaria familiare da freddo (FCAS), la sindrome di Muckle-Wells (MWS) e la sindrome CINCAs (*chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome*), il disordine associato alle mutazioni del gene NLRP12 (NLRP12AD) e i disordini piogenici ereditari che comprendono la sindrome PAPA (sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne), la sindrome di Majeed (MS) e la sindrome di Blau (BS). Alcune di queste, quali la FMF, la HIDS e la MS, si trasmettono con modalità autosomica recessiva, mentre le altre, TRAPS, FCAS, MWS, CINCAs, PAPAs e BS, sono caratterizzate da una trasmissione di tipo autosomico dominante.
I geni associati a queste malattie sono stati identificati negli ultimi anni e, a eccezione della HIDS, codificano tutti per proteine che risultano essere coinvolte nella regolazione e/o nella attivazione della risposta infiammatoria.

Clinica

Le MAIS si caratterizzano per la presenza di episodi ricorrenti di febbre, di durata variabile, in associazione a infiammazione a carico di vari organi e apparati, più frequentemente l'apparato muscoloscheletrico, la cute, le membrane sierose, l'occhio e il sistema nervoso centrale.
Le manifestazioni cliniche possono essere polimorfe e mutevoli anche all'interno delle singole entità nosologiche, spesso in rapporto alla presenza di mutazioni diverse e a una loro diversa penetranza. Ne conseguono spesso, specialmente nei casi a insorgenza in età adulta, anche quadri clinici atipici, paucisintomatici e che mimano patologie a carattere prettamente autoimmunitario (per esempio la pericardite idiopatica recidivante). Tutto questo può rendere ancora più difficoltosa la diagnosi differenziale.
La tabella 1 a pag. 74 riassume le principali malattie autoinfiammatorie, le loro manifestazioni cliniche più frequenti e le modalità di trasmissione delle diverse patologie.

Diagnosi

Esami di laboratorio

Nelle MAIS l'esecuzione di esami di laboratorio può dimostrare un aumento degli indici di flogosi durante ogni episodio flogistico/febbrile; in particolare, si osserva un aumento marcato della velocità di eritrosedimentazione e della proteina C-reattiva, ma anche del fibrinogeno e dell'aptoglobina, che caratteristicamente si normalizzano nei periodi intercritici, pur essendo descritti casi in cui gli indici di flogosi persistono elevati. Possono essere inoltre osservate anomalie dell'emocromo, quali leucocitosi neutrofila, trombocitosi e anemia ipo/normocromica tipica delle malattie infiammatorie croniche. Non è infrequente, inoltre, il rilievo di un'ipergammaglobulinemia di tipo policlonale, dovuta alla stimolazione della sintesi immunoglobulinica da parte di numerose citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6.
Nella maggior parte dei pazienti affetti da HIDS il riscontro di livelli di IgD ed IgA sieriche elevati è caratteristico, anche se non specifico, dal momento che può essere rilevato anche in altre febbri periodiche, nonché in numerose affezioni di tipo infiammatorio, nei deficit immunitari, nelle malattie linfoproliferative e persino in soggetti sani. In ogni caso, la determinazione delle IgD seriche, eseguita nelle fasi di benessere clinico, qualora si rivelino superiori a 100 UI/ml in almeno due occasioni a distanza di un mese, contribuisce alla diagnosi.
Più specifico per la diagnosi di HIDS è il riscontro di livelli elevati di acido mevalonico urinario durante gli episodi febbrili; comunque, **il *gold-standard* a scopo diagnostico è rappresentato dalla valutazione e quantificazione dell'attività dell'enzima mevalonato chinasi**.
Il dato di laboratorio più tipico della sindrome TRAPS è invece il riscontro di bassi livelli serici del recettore solubile del TNF (<1 ng/ml), laddove la malattia sia legata a un difettoso rilascio del recettore dalle membrane cellulari.
Nelle CAPS, soprattutto in pazienti affetti da sindrome CINCA, vi è un marcato e cronico innalzamento degli indici di flogosi e una costante leucocitosi neutrofila.

Tabella 1. Malattie autoinfiammatorie sistemiche e manifestazioni cliniche che pongono indicazione all'esecuzione dei test genetici

Malattia (acronimo)	Locus gene	Proteina coinvolta	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche salienti
FMF	MEFV 16p13.3	Pirina	AR	- febbre, sierositi, artralgie e artriti - eruzione erisipeloide a carico degli arti inferiori - amiloidosi nelle forme non-trattate
HIDS	MVK 12q24	Mevalonato chinasi	AR	- febbre - *rash* maculo-papulare - artralgie - dolore addominale, diarrea - linfadeniti, splenomegalia - aftosi
TRAPS	TNFRSF1A 12p13	Recettore p55 del TNF-α	AD	- febbre - coinvolgimento muscolo-cutaneo migrante - congiuntivite, edema periorbitale - artralgie o artriti - coinvolgimento di sierose - amiloidosi
FCAS	NLRP3 1q44	Criopirina	AD	- febbre - orticaria da freddo - congiuntivite - artralgie
MWS				- febbre - *rash* orticarioide - congiuntivite, episclerite - artralgie - sordità neurosensoriale amiloidosiCINCAs
CINCAs				- febbre - *rash* orticarioide - uveite, papilledema - artropatie deformanti delle grosse articolazioni - meningopatia cronica asettica - sordità neurosensoriale amiloidosi
NLRP12AD	NLRP12 19q13	Monarch-1	AD	- febbre - artralgie - *rash* orticarioide indotto dal freddo
PAPAs	PSTPIP1 15q24-25	Proteina 1 legante l'antigene CD2	AD	- artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne
MS	LPIN2 18p11.31	Lipina 2	AR	- osteomielite multifocale ricorrente - anemia diseritropoietica - dermatosi neutrofilica
BS	NOD2/CARD15 16q12.1-13	NOD2/CARD15	AD	- poliartrite granulomatosa non erosiva - uveite granulomatosa - *rash* di tipo granulomatoso

Legenda: FMF: febbre mediterranea familiare; HIDS: sindrome da iper-gammaglobulinemia D; TRAPS: sindrome periodica associata al recettore del TNF-α; FCAS: orticaria familiare da freddo; MWS: sindrome di Muckle-Wells; CINCAs: sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare; PAPAs: sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne; MS: sindrome di Majeed; BS: sindrome di Blau; AR: autosomica recessiva; AD: autosomica dominante.

La siero amiloide-A (SAA) è una proteina della fase acuta, sintetizzata e secreta dal fegato sotto lo stimolo di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF-α. Il suo frammento amino terminale si può depositare in vari organi sotto forma di fibrille amiloidi e determinare lo sviluppo di una amiloidosi secondaria che colpisce una percentuale variabile, ma considerevole, di pazienti affetti da MAIS, di cui rappresenta un'importante causa di mortalità. L'obiettivo principale nel trattamento dei pazienti affetti da MAIS, oltre al controllo della sintomatologia, è, pertanto, lo spegnimento della risposta infiammatoria persistentemente attivata, cui consegue una riduzione della concentrazione della SAA. I suoi livelli sierici dovrebbero idealmente essere mantenuti sotto i 10 mg/L. Pertanto, nelle MAIS, la SAA è anche il parametro indispensabile per la valutazione della risposta ai diversi trattamenti. La tabella 2 riassume gli esami di laboratorio maggiormente utili per la diagnosi delle MAIS e ne descrive le loro alterazioni.

Percorso diagnostico

Le MAIS costituiscono un settore nuovo e in continuo miglioramento conoscitivo; sono causa di complicanze croniche potenzialmente sottodiagnosticate. La loro corretta identificazione deriva da un'analisi accurata dell'etnia del paziente, dei suoi dati anamnestici, della sua storia familiare, delle manifestazioni cliniche (età di esordio dei sintomi, durata degli episodi febbrili, presenza di manifestazioni cliniche peculiari) e dei dati laboratoristici (comportamento degli indici di flogosi). E', inoltre, di primaria importanza escludere patologie di tipo infettivo, autoimmunitario, ematologico o neoplastico che potrebbero essere responsabili di quadri clinici analoghi.

Tabella 2. Diagnosi di MAIS

Esame di laboratorio	Dati salienti nel corso degli attacchi infiammatori	Note
Esame emocromocitometrico	Leucocitosi neutrofila, anemia	La leucocitosi è marcata, ma soprattutto è presente anche nei periodi di benessere dei pazienti con CINCAs
Indici infiammatori	Aumento di velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva, siero amiloide-A, fibrinogeno,	In alcuni pazienti può residuare una flogosi subclinica negli intervalli intercritici con movimento variabile aptoglobina e ferritina degli indici infiammatori
Immunoelettroforesi	Aumento di IgA e IgD	Le IgD si rivelano costantemente elevate nella maggioranza dei pazienti con HIDS
Recettore del TNF	Diminuzione (<1 ng/ml)	Questa determinazione è utile nei pazienti con il sospetto di TRAPS
Acidi organici urinari	Aumentata escrezione di acido mevalonico nelle urine	Questa determinazione è utile nei pazienti con HIDS

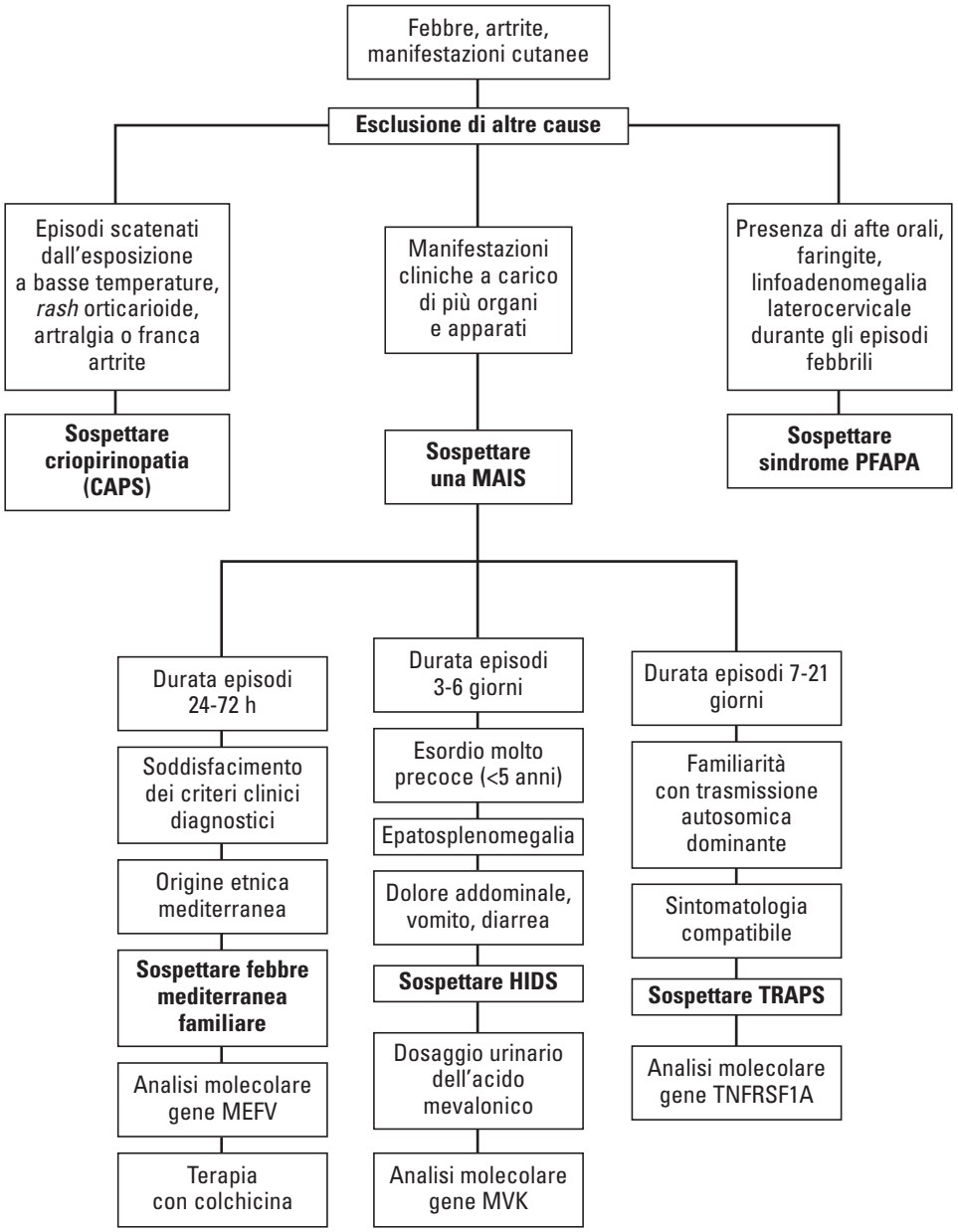
Legenda: CINCAs: sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare; TRAPS: sindrome periodica associata al recettore del TNF-α; HIDS: sindrome da iper-gammaglobulinemia D.

Un contributo determinante alla diagnosi deriva dalle analisi molecolari per la ricerca di mutazioni a carico dei geni responsabili dell'insorgenza delle MAIS (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NLRP12, PSTPIP1, LPIN2 e CARD15/NOD2).
Se il test genetico è negativo, infatti, è possibile formulare diagnosi solo di FMF, patologia di cui sono disponibili criteri diagnostici clinici.
Essendo i test genetici molto costosi, è indispensabile che siano richiesti ed eseguiti in modo mirato e selettivo: il gene, tra i tanti, da analizzare dovrebbe essere scelto in rapporto alle caratteristiche del singolo paziente.
La letteratura scientifica internazionale conferma che la ricerca di mutazioni in un ampio numero di geni nello stesso paziente non aumenta le probabilità di fare una diagnosi corretta, rispetto a una richiesta basata sulle manifestazioni cliniche, eccezion fatta per pochi casi selezionati, in cui si sovrappongono aspetti tipici di diverse patologie.
I pazienti con sospetta MAIS, quantomeno nei casi di più difficile classificazione, dovrebbero essere valutati presso centri di riferimento riconosciuti per tali patologie.
Le figure 1 (a pag. 77) e 2 (a pag. 78) schematizzano il percorso per l'individuazione di una probabile malattia autoinfiammatoria in pazienti che presentano episodi febbrili recidivanti.
Tale percorso potrebbe sia consentire un migliore e più rapido inquadramento diagnostico, sia garantire un corretto accesso all'esecuzione di tali indagini.

Interpretazione degli esami genetici

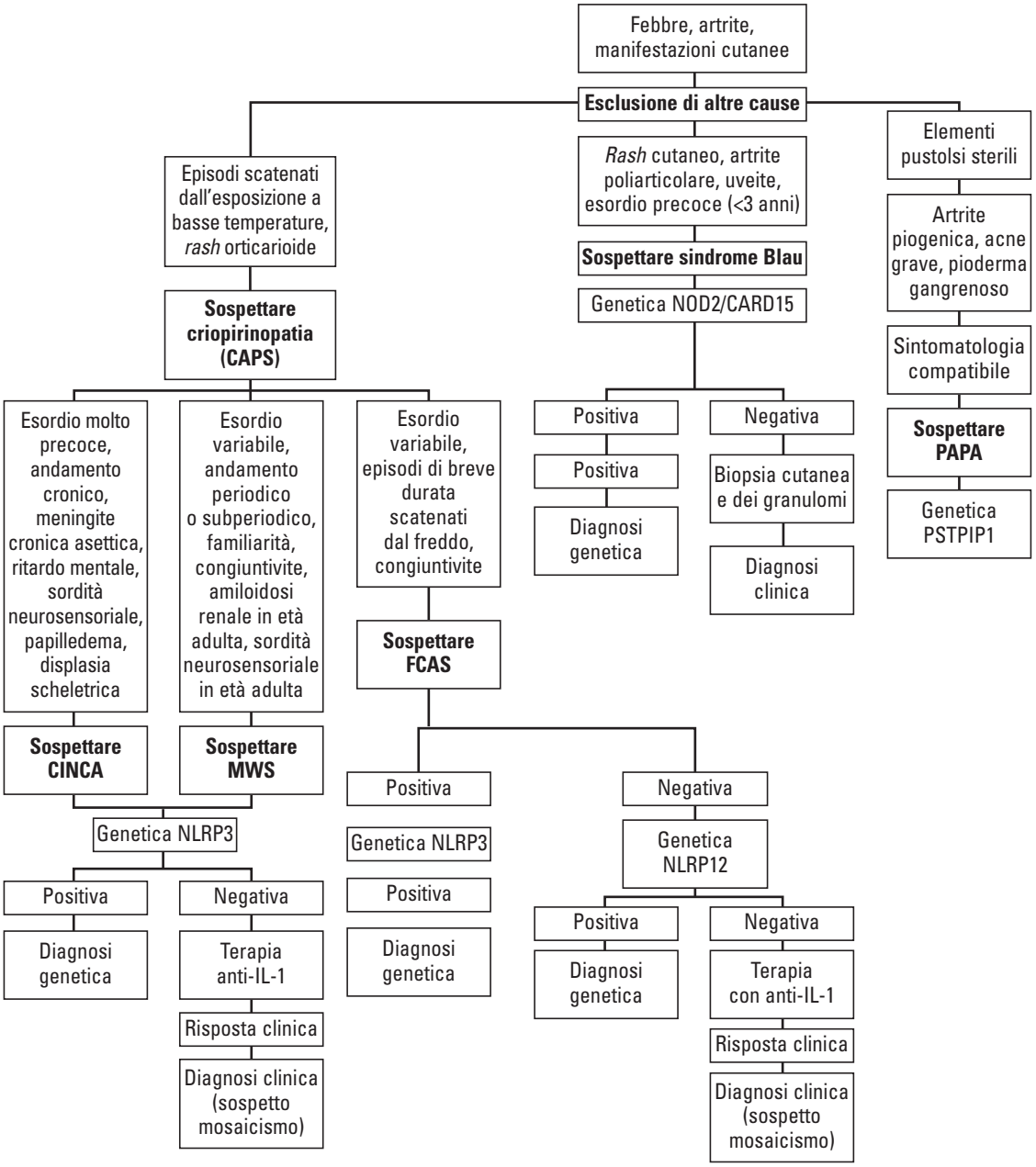
Come per ogni patologia a trasmissione mendeliana, la diagnosi genetica di una malattia ereditaria è basata sul riscontro di mutazioni a carico dei geni coinvolti. Nel caso di malattie autosomiche dominanti, l'identificazione di una singola mutazione dovrebbe essere sufficiente a confermare la diagnosi; nel caso delle patologie a trasmissione autosomica recessiva, dovrebbe invece essere indispensabile per confermarla il riscontro di una mutazione in omozigosi o in eterozigosi composta (confermata con la valutazione del DNA di entrambi i genitori).
L'interpretazione dei risultati delle analisi molecolari dovrebbe anche prendere in considerazione la sensibilità della metodica impiegata, poiché la mancata individuazione di una mutazione causale a carico di un dato gene quasi mai esclude con certezza la diagnosi. Infatti, il gene potrebbe non essere stato sequenziato nella sua interezza (come spesso succede); alcune mutazioni possono sfuggire alla ricerca per motivi dipendenti dalle tecniche molecolari impiegate; infine, un possibile mosaicismo può sfuggire alle analisi standard di sequenziamento.
Difficoltà d'interpretazione dei risultati dei test genetici possono essere causate da alleli a bassa penetranza, che inducono la comparsa di manifestazioni cliniche solo in una parte dei soggetti che ne sono portatori. In questo caso, solo un corretto inquadramento diagnostico differenziale può consentire con ragionevole certezza di stabilire una correlazione genotipo-fenotipo e di escludere la casualità del reperto genetico. E', dunque, bene che i referti non siano spediti direttamente al paziente, ma a un medico designato dal paziente, il quale, in caso di dubbi sul significato dei referti, li discuta con il laboratorio o, ancor meglio, con un medico esperto di MAIS o con un genetista medico.

Figura 1. Percorso diagnostico per febbre pediatrica ricorrente



Legenda: HIDS: sindrome da iper-gammaglobulinemia D; TRAPS: sindrome periodica associata al recettore del TNF-α; CAPS, sindromi periodiche associate alla criopirina; PFAPA, sindrome con febbre periodica, aftosi, faringite, linfoadenite. ORL, otorinolaringoiatriche. MAIS, malattia autoinfiammatoria sistemica; MVK, mevalonato chinasi (da Gattorno 2011)

Figura 2. Percorso diagnostico per febbre pediatrica con manifestazioni cutanee e articolari



Legenda: CAPS, sindromi periodiche associate alla criopirina; FCAS: orticaria familiare da freddo; MWS: sindrome di Muckle-Wells; CINCA: sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare; PAPA, sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne.

Diagnosi in soggetti asintomatici

Test genetici a soggetti non sintomatici possono essere raccomandati, dopo un'attenta valutazione, ai soli familiari asintomatici di pazienti affetti già noti come portatori di mutazioni ad alta penetranza, di mutazioni sconosciute o in caso di familiarità per amiloidosi.

Diagnosi genetica prenatale

Dal momento che la maggior parte delle MAIS consente un trattamento e i sintomi spesso tendono a migliorare nel tempo, la diagnosi prenatale non è, generalmente, considerata appropriata. Tuttavia, questa può essere consigliabile nei famigliari di affetti da sindrome CINCA (che, nelle forme gravi, può portare all'insorgenza precoce di cecità, sordità neurosensoriale, grave ritardo mentale, atassia e deformità ossee, una diagnosi prenatale). Va, però, precisato che la maggior parte delle mutazioni alla base della sindrome CINCA insorge *de novo*. In ogni caso, ogni decisione di diagnosi prenatale dovrebbe essere preceduta da *counselling* genetico.

Terapia

Gli obiettivi del trattamento nelle MAIS sono:
- controllo dei sintomi associati agli episodi febbrili/infiammatori;
- miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
- prevenzione dell'insorgenza di eventuali complicanze.

A oggi, tuttavia, non esistono ancora linee guida ufficiali per il trattamento di tali pazienti.
Tra le complicanze più comuni delle MAIS figurano quelle di natura cardiovascolare (aterosclerosi a esordio precoce, infarto del miocardio e trombosi arteriosa e venosa) e l'amiloidosi secondaria, che si verifica nel 25% circa dei pazienti.
Per un corretto approccio terapeutico, le variabili di cui tenere conto sono molte, anche all'interno delle singole entità nosologiche; tra queste, il numero e la gravità degli episodi febbrili, le caratteristiche genetiche dei diversi pazienti (alcune mutazioni sono associate a una maggiore gravità e a una prognosi peggiore), la familiarità per amiloidosi, l'età di esordio dei sintomi, il grado di scadimento della qualità di vita e l'origine etnica dei pazienti.
Il livello di prova dei diversi trattamenti delle MAIS è schematizzato dalla tabella 3 a pag. 80.
I dosaggi consigliati per i diversi farmaci:
- colchicina: 0,5-2 mg/dì
- anakinra 100 mg/dì o 1-5 mg/kg/dì
- etanercept 25 mg due volte la settimana
- canakinumab 150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane
- rilonacept 160 mg/settimana
- infliximab 3-5 mg/kg ogni 6-8 settimane
- interferone-α 3-5 milioni di unità all'esordio degli attacchi.

Tabella 3. Livello di prova e forza delle raccomandazioni per la terapia delle MAIS

Malattia	Forza della raccomandazione	Livello della prova	Farmaco
FMF	A	1b	colchicina
FMF	B	2b	corticosteroidi
colchicina	B	2b	interferone-α
resistente	C	4	anakinra, etanercept, infliximab
CAPS	A	1b	canakinumab, rilonacept
	B	2b	anakinra
TRAPS	C	4	corticosteroidi
	B	2b	anakinra, etanercept
PAPA	C	4	cortisonici, anakinra, etanercept infliximab, adalimumab
DIRA	A	1c	anakinra
NLRP12AD	C	4	FANS, corticosteroidi
PFAPA	A	1a	(adeno)-tonsillectomia
	B	2b	corticosteroidi
	C	4	anakinra

Legenda: CAPS, sindromi periodiche associate alla criopirina; DIRA, deficit dell'antagonista recettoriale dell'IL-1; FMF, febbre Mediterranea familiare; MKD, deficit di mevalonato chinasi; NSAIDs, farmaci anti-infiammatori non-steroidei; PAPA, sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne; PFAPA, sindrome con febbre periodica, aftosi, faringite, linfoadenite; TRAPS, sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale.

Le molecole e i rispettivi dosaggi dei diversi farmaci antinfiammatori non steroidei e dei corticosteroidi variano ampiamente nei diversi studi disponibili in letteratura.
Dati recenti mostrano, infine, che per prevenire l'insorgenza di complicanze gravi può essere indispensabile il ricorso a farmaci biotecnologici, quali gli inibitori dell'interleuchina IL-1 o, in alcune patologie, del TNF-α, e dell'IL-6, che si rivelano particolarmente efficaci nello spegnimento della risposta infiammatoria (con normalizzazione degli indici di flogosi). Il loro utilizzo è supportato dalle sempre maggiori acquisizioni in ambito patogenetico.

Bibliografia

Cantarini L et al. Validation of a diagnostic score for the diagnosis of autoinflammatory diseases in adults. Int J Immunopathol Pharmacol 2011; 24: 695-702.

Cantarini L et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. Clin Res Cardiol 2012; 101: 525-31.

Gattorno M et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum 2008; 58: 1823-32.

Gattorno M et al. Malattie autoinfiammatorie: quando sospettarle e come orientarsi. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011, giugno.

Joost PH et al. The inflammasome: a linebacker of innate defense. N Engl J Med 2006; 355: 730-32.

Masters SL et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68.

Muscari I et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature. Autoimmun Rev 2012; 12: 10-13.

Rigante D. The protean visage of systemic autoinflammatory syndromes: a challenge for interprofessional collaboration. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14: 1-18.

Shinar Y et al. European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1599-605.

Ter Haar N A et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis 2013; 72: 678-85.

Touitou I et al. Autoinflammatory diseases. Best Prect Res Clin Rheumatol 2008; 22: 811-29.

Connettiviti

Linee guida per la diagnosi e la terapia del lupus eritematoso sistemico (LES)

Definizione ed epidemiologia

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia infiammatoria a patogenesi autoimmune con impegno sistemico multiorgano e decorso cronico-recidivante. La sua incidenza varia da 1 a 10 casi su 100.000 abitanti/anno, con una prevalenza riportata dalle varie casistiche di 20-150 casi ogni 100.000 soggetti. Il LES ha una netta predilezione per il sesso femminile (soprattutto in età fertile) con un rapporto stimato femmina/maschio di 8-9:1.

Clinica

Il LES si caratterizza per il coinvolgimento sistemico.

Interessamento articolare

Le artralgie (con o senza artriti) rappresentano uno dei sintomi più precoci e frequenti; si presentano spesso associate a sintomatologia aspecifica sistemica come astenia, febbricola e, seppur più raramente, a linfoadenopatia. I principali quadri possibili sono:
- artralgie;
- artrite non erosiva (*lupus hand*);
- artropatia di Jaccoud;
- artrite erosiva (*Rhupus hand*).

La valutazione di questo interessamento si avvale di:
- radiologia tradizionale;
- ecografia con studio power-doppler;
- indici di flogosi (VES, PCR).

Interessamento muco-cutaneo

L'interessamento muco-cutaneo è caratterizzato da ulcere orali e da lesioni inquadrabili, a seconda della fase della malattia, come:
- papule e placche eritematose su cuoio capelluto, padiglioni auricolari e fronte (cronico: lupus eritematoso discoide, LED);
- lesioni papulo-eritematose su torace, dorso, collo, superfici estensorie delle estremità superiori (subacuto: LECS);
- eritema a farfalla o eritema maculo-papulare (acuto: LEC).

La valutazione di questo interessamento si avvale della biopsia cutanea su cute lesa o sana fotoesposta, con studio isto e immunopatologico.

Interessamento ematologico

- anemia normocitica o emolitica autoimmune;
- leucopenia;
- trombocitopenia.

La valutazione di questo interessamento si avvale di:

- emocromo con formula, test di Coombs diretto e indiretto, reticolociti, aptoglobina, LDH, bilirubina

Interessamento cardiovascolare

Questo impegno sistemico comprende:

- manifestazioni classiche della malattia lupica: pericardite, endocardite e miocardite;
- fenomeni di aterosclerosi accelerata.

La valutazione di questo interessamento si avvale di:

- elettrocardiogramma;
- ecocardiogramma;
- eco-color doppler dei tronchi sovra-aortici;
- RMN cardiaca;
- eco-stress/coronarografia;
- valutazione dell'assetto lipidico/indici di flogosi/omocisteinemia.

Interessamento renale

Rappresenta uno dei maggiori predittori di morbilità/mortalità di malattia e si può presentare con le seguenti modalità:

- microematuria/cilindruria ;
- protenuria >0,5 g/24h;
- sindrome nefritica;
- sindrome nefrosica.

La valutazione di questo interessamento (vedi la tabella 1 a pag. 86) si avvale di:

- esame chimico-fisico delle urine;
- proteinuria delle 24h;
- creatininemia/creatinina clearance;
- eco-addome;
- biopsia renale.

Sono indicazioni (con **racc. C**) all'esecuzione di biopsia renale:

- incremento della creatininemia in assenza di cause alternative (quali sepsi, ipovolemia o iatrogena);
- proteinuria di 1 g/24h;
- combinazione delle seguenti condizioni (confermate in almeno 2 determinazioni a breve distanza ed in assenza di valide cause alternative):
  - proteinuria 0,5 g/24h con ematuria (definita come 5 GR per campo);
  - proteinuria 0,5 g/24h in presenza di cilindri.

Tabella 1. Nefrite lupica: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 Classification

Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Nefrite lupica mesangiale a lesioni minime	Nefrite lupica mesangiale proliferativa	Nefrite lupica proliferativa focale (<50% glomeruli) IIIA: lesioni attive IIIA/C: lesioni croniche e attive IIIC: lesioni croniche	Nefrite lupica proliferativa diffusa (>50% glomeruli); segmentale (IV-S) o globale (IV-G): IVA: lesioni attive IVA/C: lesioni attive e croniche IVC: lesioni croniche	Nefrite lupica membranosa	Nefrite lupica con sclerosi (90% glomeruli con sclerosi, in assenza di attività)

Interessamento polmonare

Le più frequenti modalità di presentazione sono:
- pleurite;
- polmonite/capillarite emorragica;
- polmonite interstiziale diffusa;
- ipertensione polmonare.

La valutazione di questo interessamento si avvale di:
- Rx/TC torace;
- prove di funzionalità respiratoria;
- ecocardiogramma con stima delle PAPS.

Interessamento neurologico

Rappresenta tuttora una delle manifestazioni più temibili di malattia e di più difficile inquadramento. Le manifestazioni più tipiche sono:
- crisi comiziali;
- psicosi;
- cefalea/disturbi cognitivi e mnesici;
- TIA/ictus.

La valutazione di questo interessamento si avvale di:
- EEG;
- TC/RMN encefalo;
- valutazione neuropsicometrica;
- determinazione a-PL (LAC, a-Cl, anti-β2GPI).

Diagnosi

La presenza di almeno due delle manifestazioni più tipiche di malattia riassunte nella tabella 2 dovrebbe indurre il medico di famiglia a iniziare le indagini necessarie per la diagnosi di lupus.
L'elenco riporta le caratteristiche cliniche della malattia descritte nelle ampie coorti disponibili in letteratura e quindi più comuni. Le indagini ematochimiche di *screening* da eseguire prima di inviare il paziente allo specialista comprendono, oltre a emocromo con formula, creatininemia, AST, ALT, proteine totali e protidogramma, VES, PCR, C3, C4, aPTT, esame urine completo, anche gli ANA che acquistano significato diagnostico a titoli uguali o superiori a 1:160. Le indagini ulteriori richieste dallo specialista in base al quadro clinico e al sospetto di impegno d'organo possono includere la ricerca di autoanticorpi non organo specifici (anti-ENA, anti-DNA, anti-Sm) ed eventuali esami strumentali supplementari. Per ulteriori dettagli vedi la tabella.

Monitoraggio

Scopi:
- valutare l'attività di malattia;
- evidenziare precocemente uno specifico impegno d'organo;
- controllare eventuale tossicità da farmaci;
- controllare patologie concomitanti;
- consentire ai pazienti una vita pressoché normale in tutti i suoi aspetti (adeguato *follow-up* in corso di gravidanza).

Tabella 2. Manifestazioni cliniche e di laboratorio suggestive di LES

Costituzionali	Muscolo-scheletriche	Cutanee	Renali	Polmonari	Cardiologiche	Reticolo-endoteliali	Ematologiche	Neuropsi-chiatriche
Astenia Febbre (escludere infezione) Perdita di peso	Artralgie Artriti	*Rash* malare, subacuto-discoide Ulcere orali Alopecia fen. Raynaud Porpora Vasculite/ livedo	Micro-ematuria Cilindri urinari proteinuria S. nefrosica	Pleurite Ipertensione polmonare Embolia polmonare (giovani senza altre patologie)	Pericardite Endocardite Miocardite	Linfadenopatia diffusa Splenomegalia	Anemia Leucopenia Piastrinopenia	Epilessia Mielite trasversa Cefalea intrattabile Neuropatie periferiche Psicosi Disturbi mnesici e cognitivi

Tabella 3. Principali specificità autoanticorpali

Autoanticorpo	Frequenza (%)	Specificità diagnostica
ANA	95-98%	*Screening*, non specifici
Anti-DNA	50-60%	Alta; a titolo elevato nel LES con coinvolgimento renale e cerebrale
Anti-RNP	5-10%	Abbastanza alta; tipici nel LES con fenomeno di Raynaud e interessamento polmonare
Anti-Sm	15-20%	Alta
Anti-SSA/Ro	30% ~	Bassa; correlati con fotosensibilità, LECS, LEN
Anti-SSB/La	10% ~	Bassa; correlati a LEN o nel LES con sindrome sicca
Anti-C1q	30-60% ~	Medio-bassa; molto frequenti nella nefrite lupica attiva
Anti-nucleosomi	70-80% ~	Alta; associati a nefrite lupica
Anti-proteina-P ribosomiale	10-15%	Alta; associati a neuro-LES

La frequenza delle visite ambulatoriali di controllo è difficilmente codificabile, perché dipende dalle manifestazioni d'organo. Tuttavia, nei pazienti con malattia inattiva, senza comorbilità e danno potrebbe essere sufficiente eseguire una valutazione della malattia ogni 6-8 mesi.
Nel monitoraggio dell'attività di malattia deve essere indagata l'eventuale comparsa di nuove manifestazioni cliniche, in particolare cutanee, articolari, sierositiche, neurologiche.
Va, inoltre, sorvegliata ogni variazione degli esami ematochimici: emocromo, azotemia, creatininemia, eGFR, proteinemia totale e frazioni, C3, C4, VES, PCR, esame urine completo.
Nei pazienti con pregresso impegno renale è necessario eseguire anche la proteinuria delle 24 ore.
Si raccomanda il controllo delle comorbilità, in particolare con la valutazione annuale dei fattori di rischio cardiovascolare e con l'esecuzione degli *screening* tumorali previsti per la popolazione generale.
La ricerca degli autoanticorpi, effettuata in occasione della valutazione basale, va ripetuta in caso di cambiamenti del quadro clinico, per confermare il sospetto di una riacutizzazione o in particolari condizioni quali gravidanza o interventi chirurgici:

- anticorpi antinucleo (ANA, screening alla diagnosi);
- anticorpi anti-DNA (diagnosi e monitoraggio);
- anticorpi anti-ENA (diagnosi);
- anticorpi anti-fosfolipidi (diagnosi).

La ricerca di altre specificità anticorpali dovrà essere decisa dallo specialista in base alle manifestazioni cliniche presentate dal paziente.

Terapia

Nel trattamento dei pazienti senza impegno d'organo maggiore è indicato l'utilizzo di corticosteroidi e antimalarici. Gli antimalarici sono in grado di controllare l'attività di malattia lieve; la loro assunzione è associata ad aumentata sopravvivenza e minore sviluppo di danno e la loro sospensione è associata ad aumentato rischio di riacutizzazioni. Pertanto, si raccomanda che i pazienti con LES assumano una terapia di fondo con antimalarici a meno che non sia controindicata.
In pazienti non responsivi o per i quali si renda necessaria una dose di corticosteroidi troppo elevata per lunghi periodi, è indicato l'utilizzo di farmaci immunosoppressori.
Nei pazienti con glomerulonefrite proliferativa diffusa è raccomandata l'associazione di glucocorticoidi a elevato dosaggio e farmaci immunosoppressori, in particolare ciclofosfamide o micofenolato mofetile. Sono raccomandate, come misure aggiuntive, la foto protezione e l'assunzione di calcio e vitamina D.
Per i dettagli della terapia vedi le tre figure in appendice.

Bibliografia

American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arhtritis Rheum 1999; 42: 1785-96.

Bertsias GK et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2074-82.

Bertsias GK et al. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771-82.

Borchers AT et al. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2010; 9: 277-87.

Fernando MMA et al. How to monitor SLE in routine clinical practice. Ann Rheum Dis 2005; 64: 524-27.

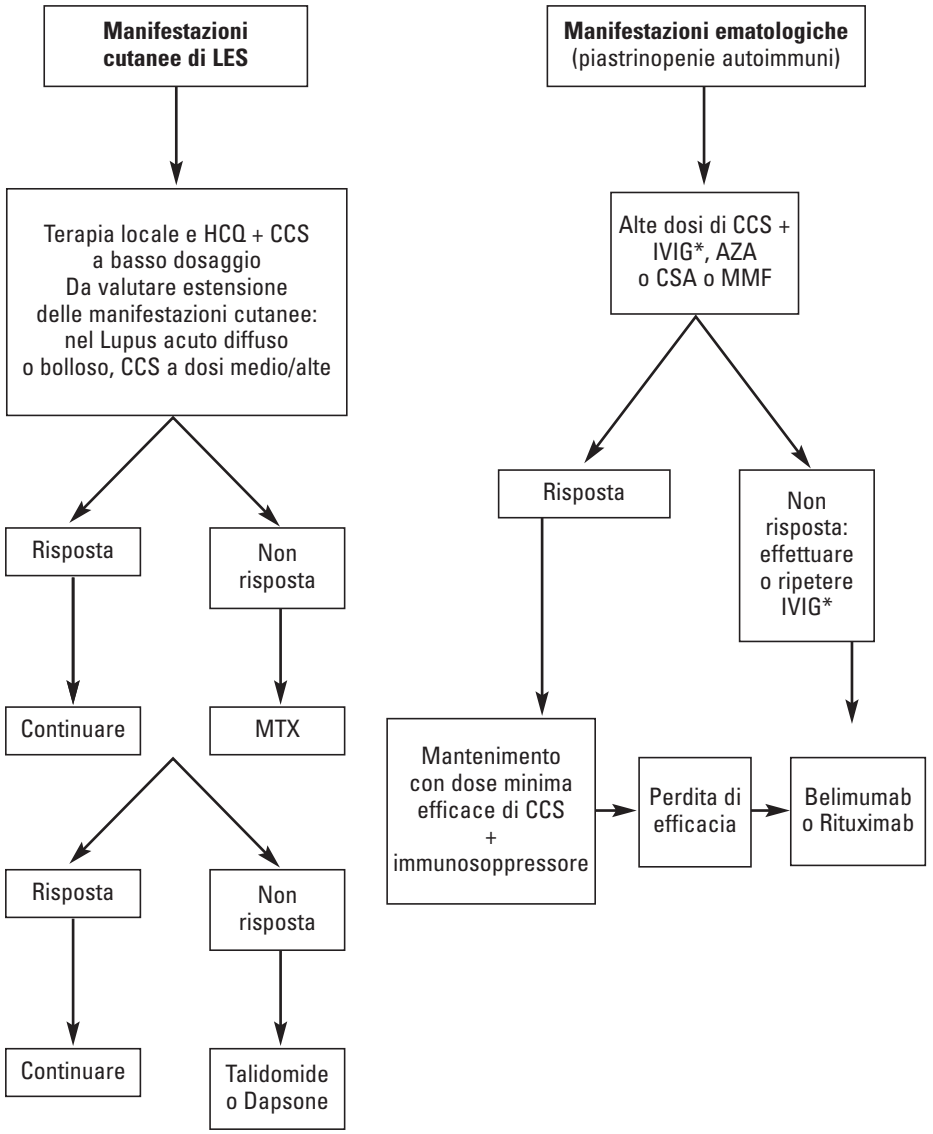
Mosca M et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-74.

Mosca M et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. Autoimmun Rev 2011; 10: 383-88.

Petri M et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthrhtis Rheum 2012; 64: 2677-86.
Rahman A et al. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008; 358: 929-39.
Tan AM et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-77.

Appendice: terapia

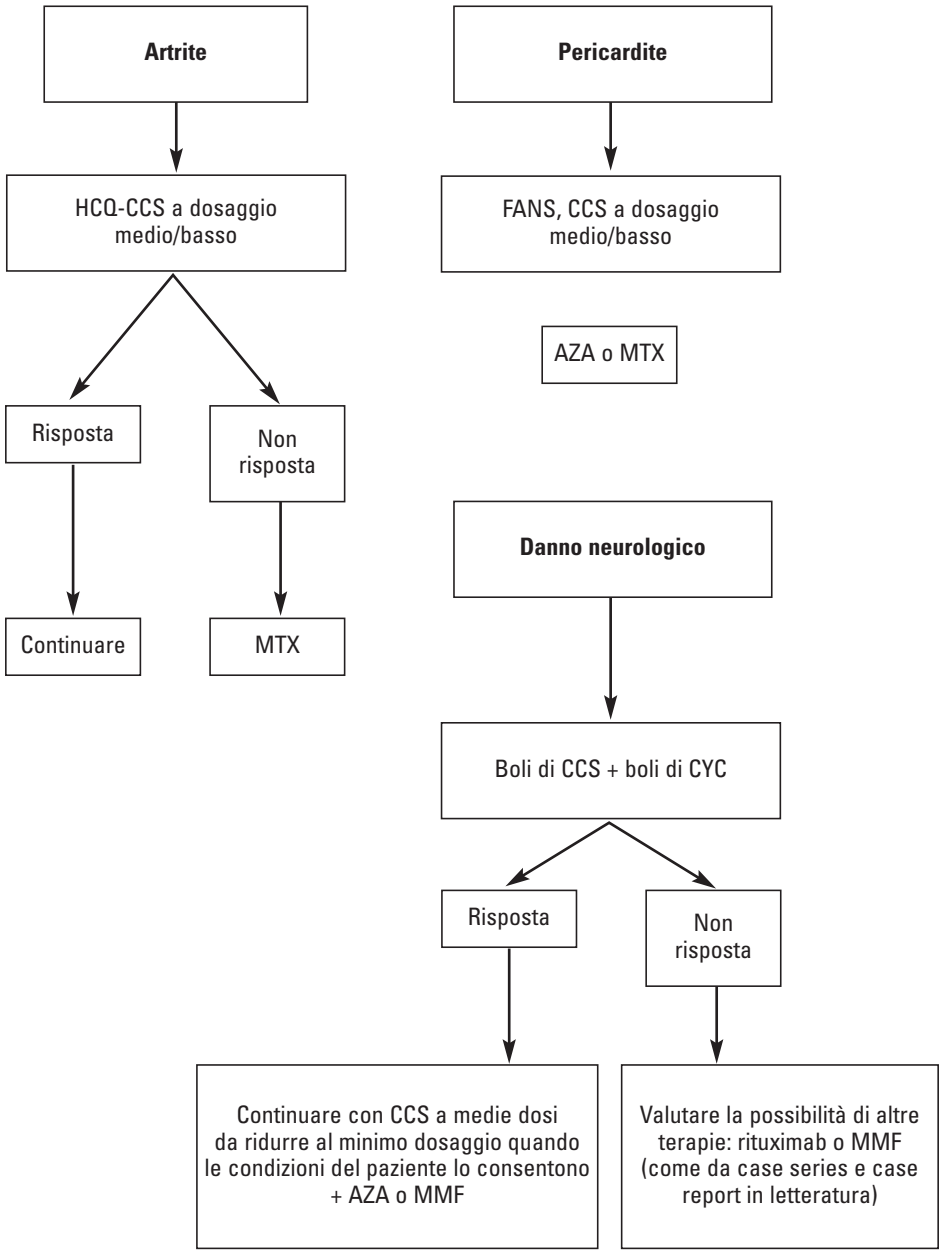
Figura 1. Algoritmo terapeutico nelle manifestazioni cutanee ed ematologiche



NB. Nell'interessamento articolare/cutaneo e per le manifestazioni sistemiche di malattia come risparmiatore di corticosteroidi considera belimumab.

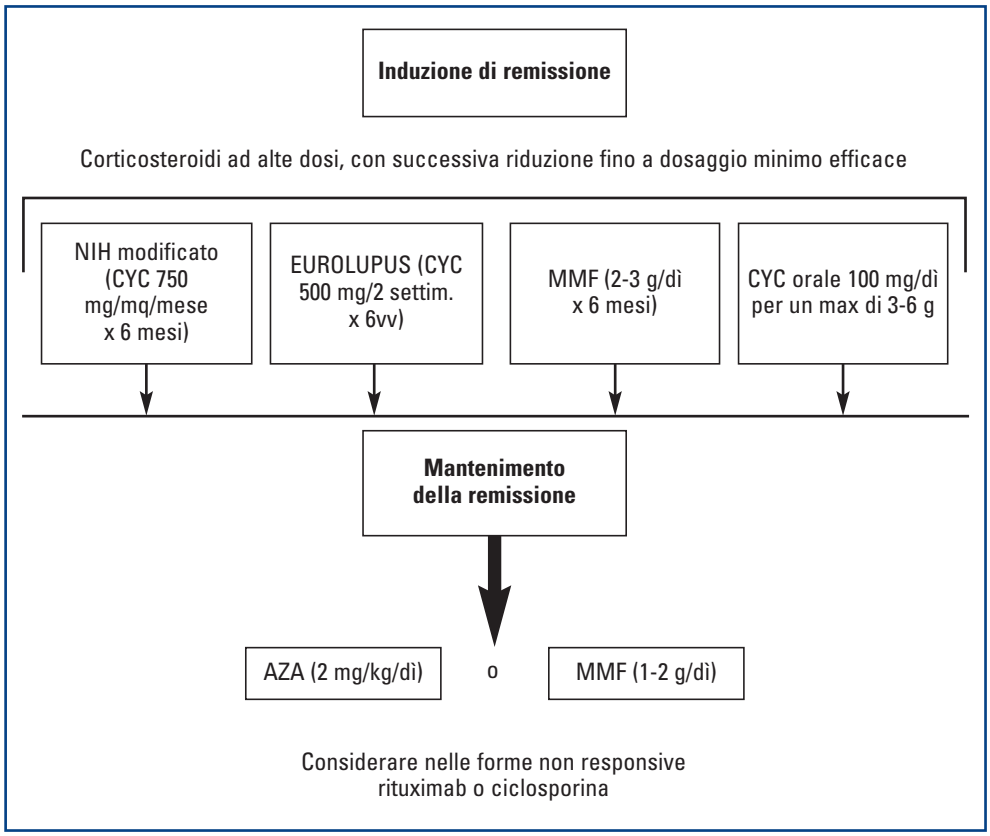
* Valutare costi/benefici.

Figura 2. Algoritmi terapeutici in: artrite, pericardite e interessamento neurologico



NB. Nell'interessamento articolare/cutaneo e per le manifestazioni sistemiche di malattia come risparmiatore di corticosteroidi considerare belimumab.

Figura 3. Algoritmo terapeutico di induzione e mantenimento nella nefrite lupica proliferativa



Linee guida per diagnosi e la terapia della sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Definizione

Gli anticorpi antifosfolipidi sono un'eterogenea famiglia di immunoglobuline dirette contro varie combinazioni di fosfolipidi, proteine ad alta affinità per i fosfolipidi o complessi fosfolipidi-proteine.
Il termine *Anti-PhosphoLipid Syndrome* (APLS) definisce la condizione clinica caratterizzata dall'associazione degli anticorpi con patologie tromboemboliche e/o complicanze della gravidanza. I criteri diagnostici attualmente accettati per la definizione di sindrome da APA (anticorpi antifosfolipidi) sono stati stabiliti da un gruppo internazionale di esperti nel 2006 (vedi la tabella 2 a pag. 95).

Tabella 1. Consenso internazionale sui criteri preliminari per la classificazione della sindrome da APL*

Criteri clinici	Criteri di laboratorio
Trombosi vascolare Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o del microcircolo, in ogni tessuto od organo. La trombosi deve essere confermata dalla diagnostica per immagini, dal doppler o dall'istopatologia (significativa infiammazione della parete vascolare) con l'eccezione delle trombosi venose superficiali.	Positività (titolo alto o moderato >40 GPL o MPL o >99° percentile) per anticorpi anticardiolipina IgG o IgM in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane, in un test ELISA standardizzato per anticorpi anticardiolipina β2-glicoproteina I-dipendenti.
Complicanze della gravidanza Tre o più aborti spontanei consecutivi da causa sconosciuta prima della 10° settimana di gravidanza, con esclusione di anomalie anatomiche od ormonali materne o cause e cromosomiche paterne o materne. Una o più morti, per causa sconosciuta, dopo la 10° settimana di gravidanza di feti con morfologia documentata normale dall'ecografia o dall'esame diretto del feto. Una o più nascite premature di neonati morfologicamente normali prima della 34° settimana di gravidanza, a causa di preeclampsia o eclampsia o insufficienza placentare.	Positività per anticorpi anti-β2-GPI di isotipo IgG e/o IgM (a titolo >99° percentile) in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane, in un test ELISA standardizzato secondo le procedure raccomandate. Positività per LA (*Lupus anticoagulant*) diagnosticata in accordo ai criteri SSC-ISTH in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane.

* La diagnosi di sindrome da APA richiede la presenza di almeno un criterio clinico e di uno laboratorio, indipendentemente dall'intervallo di tempo esistente fra l'evento clinico e il dato di laboratorio.

Tabella 2. Criteri aggiornati SSC-ISTH per la diagnosi di LA (*Lupus anticoagulant*)

- Prolungamento di almeno un test della coagulazione fosfolipide-dipendente (test di *screening*).
- Attività inibitoria dimostrata dall'effetto del plasma del paziente su un *pool* di plasmi normali (test della miscela).
- Prova che l'attività inibitoria sia dipendente dai fosfolipidi (test di conferma) ottenuta mediante supplementazione o modifica dei fosfolipidi (fosfolipidi in fase esagonali, fosfolipidi sintetici, frammenti piastrinici).
- Il LA deve essere attentamente distinto da altre condizioni che possono dare quadri di laboratorio sovrapponibili o che possono essere contemporaneamente presenti tramite i dosaggi di specifici fattori della coagulazione e la storia clinica.

Epidemiologia

La APLS può essere primitiva o associata a lupus sistemico e solo raramente ad altre malattie del connettivo. La APLS è stata diagnosticata nel 24% delle trombosi venose ricorrenti, nel 6-29% dei casi di ictus cerebrale, nel 10-20% della poliabortività idiopatica.
Un recente studio multicentrico internazionale ha mostrato che la APLS primaria è leggermente più frequente (53%) della forma secondaria (47%). L'APLS secondaria è associata a LES nel 37% dei casi e a sindromi *lupus-like* nel 4% dei casi, mentre l'associazione con altre malattie autoimmuni è inferiore al 2%. Più frequentemente è colpito il sesso femminile (rapporto M/F 1:2) nella seconda-terza decade di vita, sebbene la malattia possa insorgere in qualsiasi età.

Patogenesi

La patogenesi dell'APLS non è del tutto chiarita: si ritiene che fattori di ordine genetico svolgano un ruolo predisponente e anomalie di ordine immunologico e coagulativo siano responsabili dell'evento trombotico. In particolare, quest'ultimo sembra essere il risultato di un processo che vede l'interazione del complesso β2GPI/PL con l'endotelio e le piastrine, ma che sicuramente necessita di altri meccanismi più diretti interferenti con la cascata coagulativa.

Diagnosi

Indicazioni alla ricerca della sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Il sospetto clinico/anamnestico di APLS si pone quando si verificano una o più delle condizioni cliniche sopradescritte, in particolare quando in soggetti di età inferiore a 50 anni, in assenza di altre cause note di trombofilia.

I test diagnostici non hanno una sensibilità e una specificità ottimali e la loro applicazione indiscriminata in gruppi di pazienti a bassa incidenza della sindrome o al di fuori di uno studio clinico mirato espone a un alto rischio di false positività o di positività non clinicamente rilevanti (per esempio con bassi titoli isolati di anticorpi anticardiolipina, aCL), con indesiderabili conseguenze diagnostiche (ripetizione del test, difficoltà d'interpretazione) e cliniche (inappropriata classificazione clinica, sovratrattamento).
I pazienti che devono essere valutati sono:

- pazienti con allungamento dell'APTT riscontrato casualmente (per esempio in uno screening preoperatorio) senza causa nota;
- pazienti con trombosi insorta a meno di 50 anni di età (l'età media dei pazienti con la sindrome è circa 40 anni);
- pazienti con trombosi insorta in sedi atipiche (circolo cerebrale o splancnico);
- pazienti con trombosi associata a patologie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, piastrinopenia o anemia emolitiche autoimmuni);
- donne con patologie della gravidanza, come definite in tabella 1.

Fattori di rischio trombotico

I principali predittori di eventi vascolari nella sindrome da APA, valutati in studi clinici prospettici e in una revisione sistematica della letteratura, sono:

- un precedente evento trombotico;
- la presenza del LA, particolarmente se associato ad alti livelli di antiβ2GPI;
- la presenza di elevati livelli di aCL.

Data la non ottimale standardizzazione del test per la determinazione degli aCL, il *cut-off* per la definizione di "elevati" è incerto, ma almeno due studi prospettici lo pongono a 40 U GPL.

Terapia

Profilassi e terapia della trombosi e delle complicanze della gravidanza

Poiché la grande maggioranza delle prove di letteratura sul trattamento della sindrome da APA si basa su studi osservazionali, la forza delle raccomandazioni è, di regola, di **racc. C**.
Nei rari casi in cui studi clinici randomizzati (in aperto, con numeri relativamente ridotti di pazienti) sono stati pubblicati, la diversa forza della raccomandazione (**racc. B**) è stata specificata.

Pazienti asintomatici

Nello studio prospettico del Registro italiano, l'incidenza di trombosi nei soggetti con APA asintomatici era di 0,95% paz/anno, mentre quella delle recidive trombotiche nei pazienti che avevano già presentato un evento vascolare era di 5,5% paz/anno.

Pertanto, la bassa incidenza di trombosi suggerisce di non trattare con farmaci antitrombotici i soggetti asintomatici.

Trombosi venose

Il trattamento della fase acuta non è diverso dalla terapia standard, in genere con eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche (100 U/kg x 2/dì) ed embricazione immediata con anticoagulanti orali. Nonostante la letteratura non sia univoca, si ammette che la terapia anticoagulante orale (TAO) nei pazienti con LA possa essere di regola monitorata con il PT INR; possibili eccezioni possono essere i pazienti con PT basale già prolungato, nei quali si può considerare il monitoraggio con altri sistemi che usino plasma diluito (Thrombotest). Due studi clinici randomizzati hanno dimostrato che non ci sono vantaggi a usare un target di anticoagulazione con un *range* di INR diverso da quello standard (INR 2,5, *range* 2,0-3,0) (**racc. B**). Un target più elevato (INR 3,5, *range* 3,0-4,0) può essere considerato nei pazienti con recidiva trombotica a *target* standard. La durata della TAO dopo il primo evento tromboembolico venoso in questi pazienti non è chiaramente stabilita, perché non sono disponibili studi controllati al riguardo. In alcune casistiche è stato osservato un elevato rischio di recidiva trombotica alla sospensione del trattamento. D'altra parte, deve essere considerato il rischio di emorragie maggiori intrinseco alla TAO e cumulativo nel tempo. Si raccomanda pertanto una decisione adattata al singolo paziente, privilegiando una TAO a tempo indeterminato nei casi di trombosi venosa idiopatica o in sedi insolite o di particolare gravità clinica (per esempio seni venosi cerebrali, circolo splancnico, embolia polmonare massiva), nei pazienti con LA ed elevati livelli di aCL e/o di aβ2GPI e nei pazienti con trombosi ricorrenti. Ci si orienterà, invece, per un trattamento a tempo definito (3-6 mesi) nelle trombosi venose associate a fattori predisponenti (chirurgia, gravidanza e puerperio, immobilizzazioni, contraccettivi orali) o di minore rilevanza clinica.

Trombosi arteriose

Sebbene, solitamente, la TAO venga preferita agli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione secondaria anche delle trombosi arteriose nei pazienti con APA, un recente studio clinico randomizzato nei pazienti con APA e ictus non ha dimostrato differenze di efficacia tra aspirina (325 mg/dì) e TAO con *target* medio PT INR 2,09. Pertanto, un trattamento con ASA può essere considerato nei pazienti con APA e trombosi arteriosa non secondaria a embolia cardiogena (TIA, ictus aterosclerotico, infarto miocardico non complicato, arteriopatia periferica). In altri termini, non vi sono prove che la presenza degli anticorpi antifosfolipidi debba modificare il trattamento dei pazienti con trombosi arteriose che, di regola e sulla base di linee-guida già stabilite, consiste negli antiaggreganti piastrinici.
Nei casi in cui si decida per la TAO (ictus cardiogeno, embolia arteriosa periferica, infarto complicato, associazione di trombosi arteriose e venose, recidiva trombotica sotto ASA) si raccomanda, come nelle linee-guida inglesi, un trattamento a tempo indefinito con target INR 2,5 (*range* 2,0-3,0) aumentabile a 3,5 (*range* 3,0-4,0) in casi selezionati (recidiva di trombosi al target più basso). Non vi sono dati consistenti sull'uso dell'associazione TAO+ASA nei pazienti con APA.

Eventi avversi in gravidanza

Sulla base di almeno uno studio clinico randomizzato, il trattamento raccomandato per la prevenzione delle complicanze della gravidanza (e, in particolare, dell'aborto ricorrente) nelle donne con sindrome da APA è costituito da eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche + aspirina, 75-100 mg/dì a partire dall'inizio della gravidanza **(racc. B**). Non vi è consenso sulle dosi di LMWH da impiegare, anche se nella maggior parte dei casi è stata usata una dose di 4.000 U/die. Dosi più alte (4.000 U x 2/dì) sono state consigliate nelle donne con pregressa storia di trombosi oltre che di poliabortività. L'uso di corticosteroidi è sconsigliato perché non efficace e associato a un'alta incidenza di complicanze materne e fetali.

APA in età pediatrica

Nei bambini è frequente osservare una transitoria positività del LA, spesso associata a infezioni virali delle prime vie aeree. Questa forma transitoria è benigna, non si associa a complicanze e non rappresenta una controindicazione all'intervento di tonsillectomia e/o adenoidectomia, se indicato. Peraltro, sebbene più raramente che nell'adulto, sindromi da APA associate a complicanze trombotiche possono essere osservate anche in età pediatrica e in genere vengono diagnosticate e trattate in modo simile a quelle dell'adulto.

Sindrome catastrofica

La sindrome da APA catastrofica è una forma rara (<1% di tutti i casi), clinicamente molto grave, che provoca nell'arco di poche ore o giorni un quadro d'insufficienza multiorgano. Sono stati recentemente pubblicati i criteri preliminari per il riconoscimento e la classificazione di questa variante, che ha molti punti di somiglianza con altre gravi microangiopatie trombotiche come la porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.
Non ci sono univoche raccomandazioni per il trattamento, data la rarità e l'eterogeneità di presentazione clinica della sindrome catastrofica. I presidi terapeutici più utilizzati (spesso in associazione o in sequenza) sono stati il *plasma exchange*, l'eparina a pieno dosaggio anticoagulante, alte dosi di steroidi e i farmaci immunosoppressori (ciclofosfamide).

Bibliografia

Brandt JT et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. Thromb Haemost 1995; 1185-90.

Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle connettiviti indifferenziate

Definizione

I quadri clinici delle malattie autoimmuni sistemiche sono estremamente eterogenei e complessi: spesso sono non malattia specifici, ma comuni a differenti condizioni, variabili nella loro gravità sia tra pazienti che nello stesso paziente e complicati dalla presenza di danno d'organo, da eventuale comorbilità o dalla tossicità dei farmaci. Tali caratteristiche cliniche, in associazione alla scarsità di marcatori biologici specifici di malattia, hanno reso necessaria la definizione e validazione di criteri classificativi, allo scopo di facilitare la comunicazione scientifica.
Nella pratica clinica, è esperienza comune osservare condizioni caratterizzate dalla presenza di manifestazioni cliniche e sierologiche tipiche delle malattie autoimmuni, ma senza i criteri che consentono di porre una diagnosi di certezza; tali affezioni sono state variamente definite come lupus incompleto, lupus latente, connettiviti indifferenziate precoci, connettiviti indifferenziate (in inglese Undifferentiated Connective Tissue Diseases, UCTD).

Epidemiologia

I dati epidemiologici delle connettiviti indifferenziate sono tuttora scarsi: in generale si tratta di affezioni che interessano in modo preponderante il sesso femminile e si calcola che rappresentino tra il 20 e il 50% delle diagnosi fatte in soggetti con sintomi suggestivi di malattie autoimmuni inviati ai centri di secondo livello.

Clinica

Dall'analisi della letteratura emerge chiaramente che una percentuale variabile tra il 5 e il 50% (con una media del 25% circa) dei quadri indifferenziati all'esordio si evolve verso una connettivite definita nel corso del *follow-up*. Nella maggior parte dei casi l'evoluzione avviene nel corso dei primi 5 anni di malattia. Sembra prevalere l'evoluzione verso il lupus eritematoso sistemico (LES). In particolare, sono risultati predittivi per l'evoluzione verso il LES la presenza di anticorpi anti-dsDNA, anticorpi anti-Sm, anticorpi anti-fosfolipidi, oppure di specificità anticorpali multiple. Dati meno concordi riguardano la predittività delle manifestazioni cliniche; tuttavia, in alcuni studi, la presenza di sierositi, alopecia, fotosensibilità e *rash* discoide sono stati correlati allo sviluppo di LES.
Non esistono sintomi specifici delle UCTD, che condividono le manifestazioni cliniche con le altre malattie autoimmuni sistemiche, ma alcune manifestazioni cliniche sono più frequenti: artralgie (37-80%), artrite (14-70%), fenomeno di Raynaud (45-60%), leucopenia (11-42%), anemia, xerostomia (7-40%), xeroftalmia (8-36%).

In particolare, il profilo clinico delle UCTD è caratterizzato dall'assenza d'impegno di organi maggiori, in particolare reni e sistema nervoso e dall'essere, sostanzialmente, benigno: nel corso del *follow-up* la sintomatologia tende a migliorare e occasionalmente si osservano riacutizzazioni di lieve entità. In merito al profilo autoanticorpale, il 90% circa dei pazienti affetti da UCTD presenta una positività degli anticorpi antinucleo. Altri autoanticorpi osservati frequentemente sono gli anticorpi anti-Ro/SSA (8-30%) e gli anti-RNP (10-30%). Meno frequenti gli anticorpi anti-dsDNA e anti-fosfolipidi.

Diagnosi

Al momento, non esistono criteri classificativi universalmente accettati che permettono di identificare con certezza le UCTD. In base ai dati presenti nella letteratura, sono stati proposti criteri classificativi preliminari che distinguono tra UCTD e connettiviti indifferenziate precoci.
Su tale base, si definiscono come UCTD quelle condizioni caratterizzate da:

- segni o sintomi suggestivi di malattia autoimmune sistemica che non soddisfano i criteri classificativi per le connettiviti definite;
- positività degli anticorpi antinucleo;
- durata di malattia di almeno 3 anni; i pazienti con profilo indifferenziato e durata di malattia inferiore vengono definiti come UCTD precoci.

Monitoraggio

Il monitoraggio nel tempo ha lo scopo di valutare la stabilità del quadro clinico o l'eventuale evoluzione verso connettiviti definite e l'attività della malattia, consentendo ai pazienti una vita pressoché normale in tutti i suoi aspetti (gravidanza compresa).
La frequenza delle visite ambulatoriali di controllo è variabile e dipendente dalle manifestazioni d'organo. Tuttavia, nei pazienti con malattia inattiva, senza comorbilità e danno potrebbe essere sufficiente eseguire una valutazione della malattia ogni 6-8 mesi.
La ricerca degli autoanticorpi dovrà essere effettuata in occasione della valutazione basale e ripetuta in caso di cambiamenti del quadro clinico per confermare il sospetto di una riacutizzazione o in particolari condizioni quali la gravidanza e gli interventi chirurgici.
La ricerca di specifici anticorpi dovrà essere decisa dallo specialista in base alle manifestazioni cliniche presentate dal paziente.

Terapia

In accordo con il profilo clinico relativamente benigno, solo una piccola percentuale di pazienti affetti da UCTD assume una terapia. I farmaci generalmente utilizzati sono i FANS (40%), i corticosteroidi a basso dosaggio (30-50%), gli antimalarici (10-30%).

Bibliografia

Alarcón GS et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. J Rheumatol 1991; 18: 1332-39.

Alarcon GS et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: follow-up analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. Arthritis Rheum 1996; 39: 403-14.

Belfiore N et al. Anti-Ro(SSA) 52kDa and 60kDa specificities in undifferentiated connective tissue disease. Joint Bone Spine 2000; 67: 183-87.

Bodolay E et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 313-20.

Cavazzana I et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: clinical features and follow up of 148 patients. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 403-09.

Cavazzana I et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. Lupus 2008; 17: 727-32.

Clegg DO et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. J Rheumatol 1991; 18: 1340-43.

Calvo-Alén J et al. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. J Rheumatol 1996; 23: 469-75.

Danieli MG et al. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. Clin Rheumatol 1998; 17: 195-201.

Danieli MG et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 585-91.

Doria A et al. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated or both? J Rheumatol 2005; 32: 213-15.

LeRoy EC et al. Undifferentiated connective tissue syndromes. Arthritis Rheum 1980; 23: 341-43.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles in 91 patients followed for at least 1 year. Lupus 1998; 7: 95-100.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 615-20.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum follow up of 5 years. J Rheumatol 2002; 29: 2345-49.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue diseases in the 2004. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: S 14-18.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). Autoimmun Rev 2006; 6: 1-4.

Mosca M et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 1011-23.

Mosca M et al. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4: 328-32.

Mosca M et al. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. Lupus 2008; 17: 278-80.

Moutsopoulos HM et al. Viewpoint. Connective tissue diseases: one disease or many? Lupus 1994; 3: 5-10.

Swaak AJ et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicenter study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Rheumatology 2001; 40: 89-94.

Vila LM et al. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. Lupus 2000; 9: 110-15.

Williams HJ et al. Early undifferentiated connective tissue disease. V. An inception cohort 5 years later: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. J Rheumatol 1998; 25: 261-68.

Williams HJ et al. Early undifferentiated tissue disease. VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. J Rheumatol 1999; 26: 816-25.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della connettivite mista

Definizione

Il termine connettivite mista (MCTD) indica una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla sovrapposizione di manifestazioni del lupus eritematoso sistemico, della sclerosi sistemica e della polidermatomiosite associata a un *marker* sierologico, l'anticorpo anti-U1 RNP, patognomonico, perché presente nel 100% dei casi e generalmente a titolo elevato.
La prevalenza delle MCTD è stimata intorno ai 3,8-5 casi per 100.000 adulti, con una predominanza del sesso femminile (circa 80% dei pazienti). L'età prevalente d'esordio di malattia è simile a quella delle altre connettiviti, tra la seconda e la terza decade d'età.
La sovrapposizione di sintomi e segni clinici di connettiviti diverse può avvenire in uno stesso periodo o in periodi diversi (talora a distanza di anni), spiegando perché spesso, in questi soggetti, venga fatta dapprima diagnosi di LES o SSc o PM/DM e, solo in seguito, di MCTD.

Clinica

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono:
- fenomeno di Raynaud: descritto nella quasi totalità dei casi, è il reperto clinico più costante e spesso il primo a comparire;
- mani a salsicciotto o *puffy hands*;
- poliartralgie in tutti i pazienti: nel 75% l'evoluzione è ad artrite franca, talvolta simile a quella dell'artrite reumatoide;
- mialgie e miosite si osservano in 35-75% dei casi, con un incremento degli enzimi muscolari;
- dismotilità esofagea, osservata in oltre il 50% dei pazienti;
- fibrosi interstiziale polmonare quasi sempre bilaterale e più marcata alle basi, presente nel 20-60% dei pazienti. L'impegno polmonare è un importante fattore prognostico negativo e spesso cause di morte. L'ipertensione polmonare è osservata nel 3% circa della popolazione ed è associata a una diminuzione della sopravvivenza del 23%;
- manifestazioni neurologiche aspecifiche, nel 10-55% dei casi: le più comuni sono la neuropatia sensitiva del trigemino, la sindrome del tunnel carpale e la cefalea vasomotoria;
- manifestazioni renali nel 25% dei casi: la più frequente è la glomerulonefrite membranosa;
- manifestazioni muco-cutanee, rare, quali eritema a farfalla e lupus discoide e presente fotosensibilità.

Criteri classificativi

Esistono tre differenti criteri classificativi per la MCTD (vedi la tabella 1 a pag. 104), che hanno

dimostrato, in studi comparativi, specificità e sensitività sovrapponibili; un recente studio suggerisce, però, che i criteri di Kasukawa abbiano una sensitività superiore (75%) dei criteri di Alarcón-Segovia (73%) e Sharp (42%) nel classificare tale patologia nel tempo.

Tabella 1. Criteri classificativi della MCTD

Sharp	Alarcòn-Segovia	Kasukawa
Criteri maggiori • Miosite grave • interessamento polmonare - DLCO <70% della norma - ipertensione polmonare - lesioni vascolari proliferative alla biopsia • Fenomeno di Raynaud o ipomotilità esofagea • Edema delle mani o sclerodattilia • Anticorpi anti-ENA ≥1:10.000 e anti-nRNP positivo e anti-Sm negativo	**Sierologico** • Anticorpi anti-nRNP a titolo >1:1.600	**Sintomi comuni** • Fenomeno di Raynaud • Edema delle mani o delle sole dita • Sierologico • Anticorpi anti n-RNP positivi
Criteri minori • Alopecia • Leucopenia • Anemia • Pleurite • Pericardite • Artrite • Neuropatia trigeminale • *Rash* malare • Trombocitopenia • Miosite moderata • Edema delle mani in passato	**Clinico** • Edema delle mani • Sinovite • Miosite • Fenomeno di Raynaud • Acrosclerosi	**Sintomi misti** • Manifestazioni simili al LES: - poliartrite - linfoadenopatia - eritema del volto - pericardite o pleurite - leuco o trombocitopenia • Manifestazioni simili alla SSC: - sclerodattilia - fibrosi polmonare, alterazioni restrittive o riduzione della DLCO - ipomotilità o dilatazione esofagea • Manifestazioni simili alla PM: - affaticabilità muscolare - elevati livelli di CK - *pattern* miopatico alla EMG
Per la diagnosi		
• Minimo 4 criteri maggiori + titolo anti-nRNP >1:4.000 (criterio di esclusione: positività per anti-Sm); oppure almeno 2 tra i primi tre criteri maggiori + 2 criteri minori + anti-nRNP ≥1:1.000	• Il criterio sierologico + almeno 3 criteri clinici	• Almeno 1 dei sintomi comuni + positività per anti-nRNP + almeno 1 sintomo misti di almeno 2 o 3 categorie di manifestazioni

Monitoraggio

La frequenza delle visite ambulatoriali di controllo varia con le manifestazioni d'organo; nei pazienti con malattia inattiva, senza comorbilità e danno potrebbe essere sufficiente eseguire una valutazione della malattia ogni 6 mesi.
I suoi scopi sono:

- valutare l'attività di malattia e la sua gravità, in particolare riguardo alla comparsa di impegno polmonare;
- valutare lo sviluppo di danno secondario alla malattia o alle terapie;
- consentire ai pazienti una vita pressoché normale in tutti i suoi aspetti (anche con *follow-up* di un'eventuale gravidanza).

Terapia

La terapia della MCTD dipende dalla gravità delle manifestazioni cliniche. Circa un terzo dei pazienti ha un decorso clinico più aggressivo che richiede una terapia immunosoppressiva.

Bibliografia

Alarcon-Segovia D et al. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease, in: Kasukawa R. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-Nuclear Antibodies. Elsevier; Amsterdam, 1987.

Alarcon-Segovia D et al. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. J Rheumatol 1989; 16: 328-34.

Burdt MA et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum 1999; 42: 899-909.

Cappelli S et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 589-98.

Fagundes MN et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respir Med 2009; 103: 854-60.

Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. Rheumatology 2006; 45: S3-4.

Gunnarsson R et al. PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients Ann Rheum Dis 2011; 70: 1047-51.

Gunnarsson R et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1966-72.

Gunnarsson R et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide. Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. Rheumatology 2013; 52: 1208-13.

Habets WJ et al. Antibodies against distinct nuclear matrix proteins are characteristic for mixed connective tissue disease. Clin Exp Immunol 1983; 54: 265-76.

Hajas A et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue diseases. J Rheumatol 2013; 40; 1134-42.

Kasukawa R et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease in: Kasukawa R. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-Nuclear Antibodies, Elsevier; Amsterdam, 1987.

Lage LV et al. Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. Lupus. 2010; 19: 223-24.

Nimelstein SH et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. Medicine 1980; 59: 239-48.

Sharp GC et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972; 52: 148-59.

Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. in: Kasukawa R. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-Nuclear Antibodies. Elsevier; Amsterdam, 1987.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare

Definizione

Si definisce ipertensione polmonare (IP) una pressione arteriosa polmonare media (PAP), misurata tramite cateterismo cardiaco destro, maggiore o uguale a 25 mmHg a riposo (vedi la tabella 1 a pag. 108). L'IP è una condizione fisio-patologica ed emodinamica correlata a numerose patologie (vedi la tabella 2 a pag. 109) con una prevalenza complessiva del 10,5%. In particolare, l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), nella popolazione generale è una malattia rara che riconosce al suo interno varie entità; ha una prevalenza di 15 per milione di abitanti e un'incidenza minima di 2,4 casi per milione di abitanti/anno (Galiè 2009). La prevalenza di IAP nella popolazione sclerodermica, invece, varia tra il 7% e il 12% (Hachulla 2005, Yaqub 2013); infatti, la patologia complica spesso le malattie del connettivo e, in particolare, la sclerosi sistemica. E' stato identificato un percorso diagnostico stratificato (vedi la figura 1 a pag. 110) che prevede l'utilizzo di diverse metodiche strumentali non invasive, ma che ha come tappa finale l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro come strumento diagnostico invasivo di conferma.
La IAP rappresenta senz'altro il tipo d'ipertensione polmonare in cui, nell'ultima decade, sono stati fatti maggiori passi avanti nella conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, individuando, nella ridotta espressione della prostaciclina-sintetasi, nell'incremento dei livelli di endotelina-1 e nella considerevole rappresentazione della fosfodiesterasi di tipo 5 a livello del circolo polmonare, tre momenti patogenetici fondamentali che hanno portato alla formulazione di farmaci specifici.
A causa della scarsa conoscenza di questa patologia e del conseguente ritardo diagnostico, il numero dei pazienti affetti è verosimilmente sottostimato. I sintomi aspecifici che compaiono solo nelle fasi avanzate della malattia rendono estremamente difficile la diagnosi precoce. Va, quindi, programmato lo *screening* delle categorie a rischio e individuato un percorso condiviso dal medico di medicina generale e dagli specialisti pneumologo, cardiologo e reumatologo, che assicuri la gestione coordinata delle indagini diagnostiche e la presa in carico del paziente.
E' necessaria, inoltre, una strategia terapeutica complessa che preveda il corretto *timing* di inizio della terapia, scelta di farmaci specifici, sia in monoterapia sia in combinazione e un *follow-up* clinico-strumentale volto a valutare la risposta terapeutica; tale percorso richiede la competenza e l'esperienza specifiche, ritrovabili nei centri di riferimento.

Diagnosi

Dal punto di vista clinico, la IAP va sospettata in caso di dispnea ingravescente, astenia, sincope e tensione addominale. All'esame obiettivo è possibile rilevare l'accentuazione della componente polmonare del II tono, la presenza di un III tono, un soffio sistolico da rigurgito tricuspidalico e

Tabella 1. Definizione emodinamica di ipertensione polmonare (Hoeper, 2013)

Definizione	Caratteristiche*	Gruppo clinico**
Ipertensione polmonare (IP)	PAP media ≥25 mmHg	Tutti
IP pre-capillare	PAP media ≥25 mmHg POP ≤15 mmHg	Ipertensione arteriosa polmonare (RPV >3WU) IP da patologie polmonari CPCTE IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
IP post-capillare	PAP media ≥25 mmHg POP >15 mmHg PC normale o ridotta	IP da malattie del cuore sinistro
Isolata	DPD <7 mmHg	
Combinata (post e precapillare)	DPD ≥7 mmHg	

* tutti i valori sono misurati a riposo; **secondo la tabella 2.
CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; DPD = differenza pressoria diastolica (PAP diastolica - POP media); IP = ipertensione polmonare; PAP = pressione arteriosa polmonare; PC = portata cardiaca; POP = pressione di occlusione polmonare; RVP = resistenze vascolari polmonari.

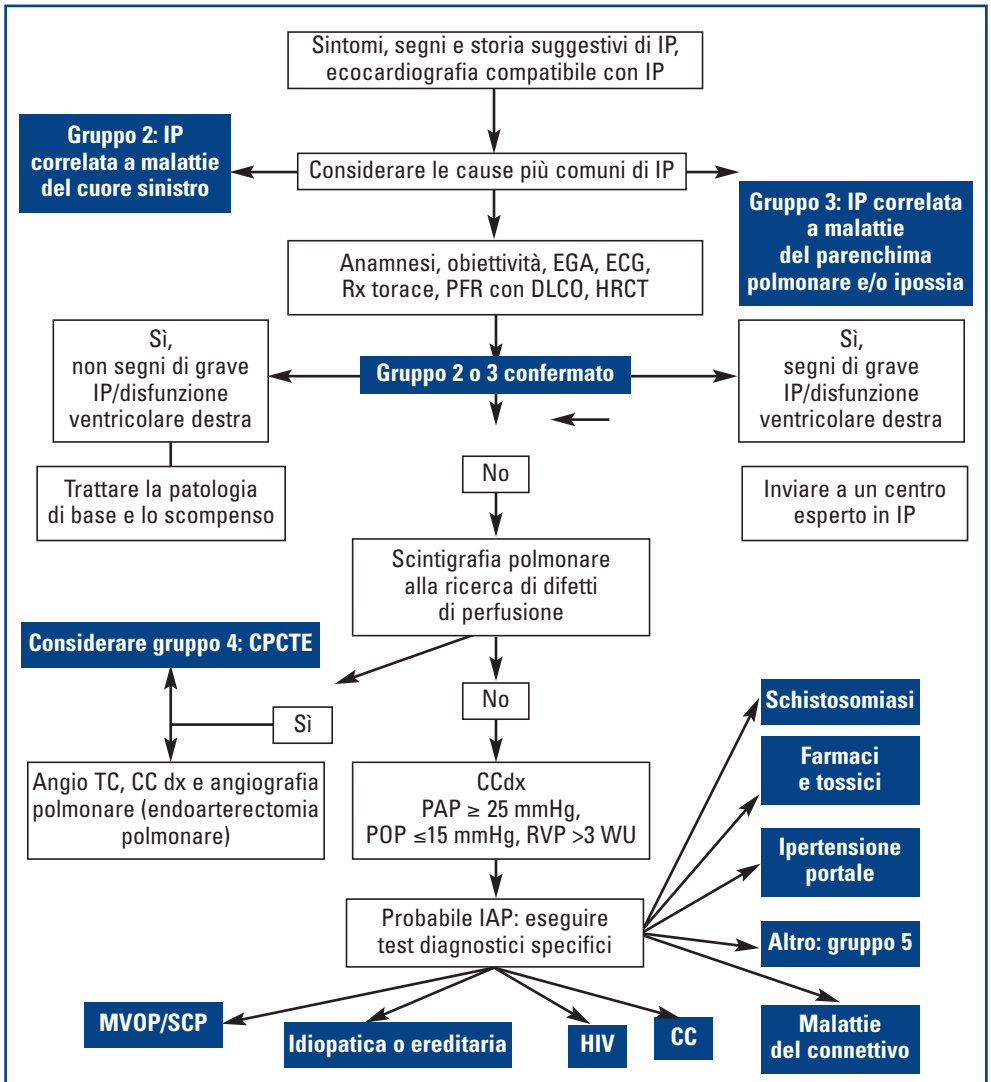
uno diastolico da insufficienza valvolare polmonare. Nelle fasi più avanzate, compaiono turgore giugulare, epatomegalia, edemi periferici e ascite.
Gli esami strumentali di primo livello comprendono: elettrocardiogramma, Rx torace, ecocolordoppler cardiaco, prove di funzionalità respiratoria con test di capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e TC torace ad alta risoluzione.
L'elettrocardiogramma è suggestivo di IAP in presenza di deviazione assiale destra, segni di dilatazione atriale e ipertrofia ventricolare destra. L'Rx del torace, alterato nel 90% dei pazienti al momento della diagnosi, può mostrare prominenza del secondo arco di sinistra per dilatazione dell'arteria polmonare e oligoemia periferica.
L'ecocardiografia transtoracica è l'esame strumentale fondamentale e necessario per lo screening dell'IAP (Forfia 2012, Bossone 2013). Può, infatti, mettere in evidenza segni indiretti di IAP come la dilatazione delle sezioni destre e dell'arteria polmonare e fornisce una stima indiretta delle pressioni polmonari basata sulla misurazione della velocità di picco del jet da rigurgito tricuspidalico (Fisher 2009, Taleb 2012). E' utile, inoltre, per la diagnosi delle cardiopatie congenite e per escludere cause secondarie di IP, come le patologie del cuore sinistro e le valvulopatie. E' pertanto raccomandato un ecocardiogramma annuale in tutti i pazienti con malattie del connettivo (**per i pazienti sclerodermici sintomatici per IAP, livello di prova I, racc. A, per quelli asintomatici, livello di prova II, racc. A; per i pazienti sintomatici affetti da altre malattie del connettivo, livello di prova III, racc. A**) (Humbert 2011).
Per valutare l'eventuale contributo di patologie polmonari parenchimali e/o interstiziali sono inoltre necessari l'emogasanalisi arteriosa, le prove di funzionalità respiratoria con DLCO e la TC torace ad alta risoluzione che studia la morfologia del parenchima e l'interstizio polmonare.

Tabella 2. Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare (Simonneau, 2013)

Parametro
Ipertensione arteriosa polmonare (IAP) • Idiopatica • Ereditaria - BMPR2 - ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 - non nota • Legata all'assunzione di farmaci e tossine • Associata (IAPA) a: - malattie del tessuto connettivo - infezione da HIV - ipertensione portale - cardiopatie congenite - schistosomiasi
Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare
Ipertensione polmonare persistente del neonato
Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro • Disfunzione sistolica • Disfunzione diastolica • Patologie delle valvole • Patologie ostruttive congenite/acquisite del tratto di afflusso/efflusso del ventricolo sinistro e cardiomiopatie congenite
Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia • Broncopneumopatia cronica ostruttiva • Malattie interstiziali polmonari • Patologie polmonari con *pattern* misto ostruttivo e restrittivo • Disordini della ventilazione durante il sonno • Ipoventilazione alveolare • Esposizione cronica a elevate altitudini • Anomalie dello sviluppo
Cuore polmonare cronico tromboembolico
IP con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali • Patologie ematologiche: aemia emolitica cronica, disturbi mieloproliferativi, splenectomia • Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare, linfangioleiomiomatosi • Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee • Altro: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica, IP segmentale
ALK1 = gene "activin-receptor-like kinase 1"; BMPR2 = recettore di tipo II della proteina morfogenetica dell'osso; CAV1 = caveolina-1; ENG = endoglina; HIV = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IAPA = ipertensione arteriosa polmonare associata.

Esami strumentali di secondo livello sono la RM cardiaca per lo studio morfologico ed emodinamico del ventricolo destro, la TC torace con MDC e la scintigrafia polmonare nel sospetto di IP tromboembolica e l'ecografia addominale nel sospetto di IP associata a ipertensione portale. Necessari sono, inoltre, gli esami ematochimici e i test immunologici per la diagnosi delle malattie del connettivo e di HIV, epatopatie, distiroidismi e trombofilia ereditaria.

Figura 1. Algoritmo diagnostico (Hoeper, 2013)



CC = cardiopatie congenite; CCdx = cateterismo cardiaco destro; CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; DLCO = capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; ECP = emangiomatosi capillare polmonare; HIV = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IP = ipertensione polmonare; MVOP = malattia veno-occlusiva polmonare; PAP = pressione arteriosa polmonare; PFR = prove di funzionalità respiratoria; POP pressione di occlusione polmonare; RVP = resistenze vascolari polmonari.

La diagnosi di IAP deve essere tuttavia confermata dal cateterismo cardiaco destro (**livello di prova I, racc. C**) necessario per valutare la gravità e l'impegno emodinamico e per testare la vasoreattività del circolo polmonare (Farber 2011). Il test di vasoreattività, fondamentale per le successive decisioni terapeutiche, viene considerato positivo quando, dopo somministrazione di un agente ad azione vasodilatante, si ha una caduta della PAP media maggiore o uguale a 10 mmHg e comunque tale da raggiungere valori inferiori o uguali a 40 mmHg.

Terapia

La terapia della IAP non deve limitarsi alla semplice prescrizione di farmaci, ma deve includere misure di ordine generale, terapie di supporto e terapie specifiche (vedi la figura 2 a pag. 112) (Shahzad 2011).

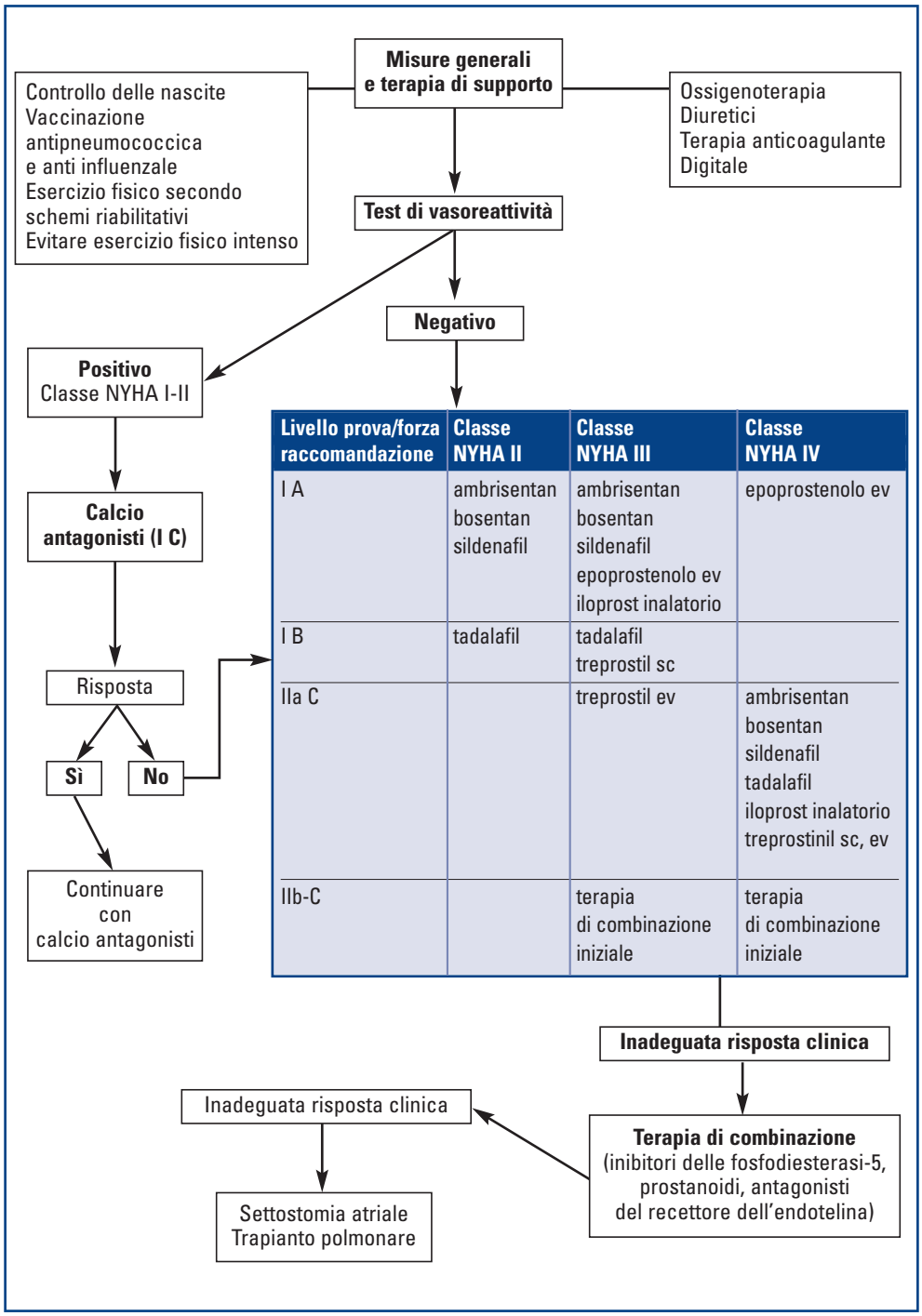
Misure di ordine generale

Esercizio fisico costante mediante percorsi riabilitativi definiti (**livello di prova II, racc. A)**. Controindicato, invece, l'esercizio fisico estremo.
Prevenzione delle infezioni respiratorie attraverso la profilassi anti influenzale e antistreptococcica (**livello di prova III, racc. A**).
Controllo delle nascite: la gravidanza è infatti da considerarsi controindicata poiché è associata ad una mortalità del 30-50% (**livello di prova III, racc. A**) (Duarte 2013, Jaïs 2012).
Evitare soggiorni ad alta quota (1.500-2.000 m) e prendere in considerazione la somministrazione di O2 terapia durante i viaggi in aereo in pazienti con insufficienza respiratoria e in classe NYHA III-IV (**livello di prova III, racc. A**).
Supporto psicologico.

Terapia di supporto

Le terapie di supporto comprendono l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, i diuretici, gli anticoagulanti orali e i farmaci ad azione digitalica.
L'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine è indicata in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria (**livello di prova III, racc. A**).
La terapia diuretica è indicata nei pazienti con segni di scompenso cardiaco e ritenzione idrica (**livello di prova III, racc. A**).
La terapia anticoagulante orale dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con IAP idiopatica, ereditaria e correlata all'uso di anoressizzanti (**livello di prova III, racc. A**). Dovrebbe inoltre essere valutata individualmente nei pazienti con IAP associata (**livello di prova III, racc. B**) (Sindhu 2011 e 2012).
La terapia con digossina dovrebbe essere considerata per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti con tachiaritmie sopraventricolari (**livello di prova III, racc. B**).

Figura 2. Algoritmo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare gruppo 1 (Galiè 2013)



Livello prova/forza raccomandazione	Classe NYHA II	Classe NYHA III	Classe NYHA IV
I A	ambrisentan bosentan sildenafil	ambrisentan bosentan sildenafil epoprostenolo ev iloprost inalatorio	epoprostenolo ev
I B	tadalafil	tadalafil treprostil sc	
IIa C		treprostil ev	ambrisentan bosentan sildenafil tadalafil iloprost inalatorio treprostinil sc, ev
IIb-C		terapia di combinazione iniziale	terapia di combinazione iniziale

Terapia specifica

Prevede l'impiego di farmaci calcio antagonisti, prostanoidi, antagonisti del recettore dell'endotelina e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 sia da soli che in associazione (figura 2).

Calcio antagonisti

Rappresentano i farmaci di prima scelta in caso di positività del test di vaso reattività (**livello di prova III, racc. A per i pazienti in classe NYHA I-III**). I calcio antagonisti prevalentemente utilizzati sono la nifedipina, il diltiazem e l'amlodipina (Montani 2010).

Prostanoidi

I prostanoidi che trovano impiego nella IAP sono:

- epoprostenolo (prostaciclina di sintesi): breve emivita (3-5 min), stabile a temperatura ambiente per sole 8 h, necessita di infusione endovenosa continua. Approvato per i pazienti in classe NYHA III e IV **(livello di prova I, racc. A**) (Badesch 2000);
- iloprost (analogo stabile della prostaciclina): può essere somministrato per via endovenosa in infusione continua e per aerosol (necessarie 6-9 somministrazioni al giorno). Approvato per i pazienti in classe NYHA III (**livello di prova I, racc. A**);
- treprostinil (analogo benzidico triciclico stabile dell'epoprostenolo): stabile a temperatura ambiente, può essere somministrato per via endovenosa e per via sottocutanea in infusione continua. Approvato per i pazienti in classe NYHA III (**livello di prova II, racc. A**) (McLaughlin 2010).

Antagonisti del recettore dell'endotelina-1

Bosentan: antagonista non selettivo del recettore ET_A e ET_B attivo per via orale. Approvato per pazienti in classe NYHA II-III (**livello di prova I, racc. A**) e classe NYHA IV (**livello di prova III, racc. A**) (Channick 2001, Galiè 2008).

Ambrisentan: antagonista selettivo del recettore ET_A, attivo per via orale. Approvato per pazienti in classe NYHA II e III (**livello di prova I, racc. A)**. Efficace in monosomministrazione giornaliera (Galiè 2008 bis).

Inibitori della fosfodiesterasi-5

Sildenafil: inibitore selettivo della fosfodiesterasi-5, attivo per via orale. Migliora la tolleranza allo sforzo fisico, la classe funzionale NYHA e i parametri emodinamici. Indicato in classe NYHA II-III (**livello di prova I, racc. A**) e classe NYHA IV (**livello di prova III, racc. B**) (Galiè 2005, Rubin 2011).

Tadalafil: inibitore selettivo della fosfodiesterasi-5, attivo per via orale, necessita di monosomministrazione giornaliera. Indicato in classe NYHA II-III (**livello di prova II, racc. A**), classe NYHA IV (**livello di prova III, racc. B**) (Galiè 2009).

Terapia di combinazione

La terapia di combinazione comprende la somministrazione contemporanea di farmaci specifici appartenenti a categorie diverse. Essa è raccomandata in pazienti che non rispondono adeguata-

mente alla monoterapia e dovrebbe essere istituita solo da personale esperto. Infatti, la scelta dei farmaci, della combinazione iniziale o sequenziale e del *timing* ottimale è tuttora una questione aperta (Humbert 2006, Simonneau 2008, Barst 2011).

Trattamento chirurgico

In casi selezionati è possibile la settostomia atriale con palloncino. Il trapianto polmonare va considerato come una possibile opzione nei soggetti che non rispondono alla terapia medica massimale o nei quali tale terapia non sia indicata.

Bibliografia

Badesch DB et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132: 425-34.

Barst RJ et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 632-43.

Bossone E et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 1-14.

Farber HW et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail 2011; 17: 56-64.

Galiè N et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008; 117: 3010-19.

Galiè N et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with Bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-100.

Galiè N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.

Galiè N et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894-903.

Galiè N et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. JACC 2013; 62: 60-72.

Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of pulmonay arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330-40.

Hoeper MM et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. JACC 2013; 62: 42-50.

Humbert M et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic

sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum 2011; 63: 3522-30.

Montani D et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal 2010; 31: 1898-907.

McLaughlin VV et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1915-22.

Pulido T et al. Macicentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809-18.

Rubin LJ et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest 2011; 140: 1274-83.

Simonneau G et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 21: 521-30.

Simonneau G et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2013; 62: D34-41.

Vachièry JL et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. JACC 2013; 62: D100-08.

Yaqub A et al. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Curr Rheumatol Rep 2013; 15: 302.

Linea guida per la diagnosi e la terapia della poli/dermatomiosite

Definizione

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni muscolari acquisite a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune, caratterizzate da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica. Le forme più comuni comprendono la polimiosite (PM), la dermatomiosite (DM) (in cui alle manifestazioni muscolari si associano tipiche manifestazioni cutanee) e la miosite a corpi inclusi.

Epidemiologia

Le MII colpiscono prevalentemente il sesso femminile. La prevalenza è 4/100.000, mentre l'incidenza è di 1-10/milione di abitanti.

Classificazione

Le MII vengono classificate in base ai criteri ENMC (European NeuroMuscolar Center) in quattro forme distinte: la polimiosite (PM), la dermatomiosite (DM), la miosite a corpi inclusi (MCI) e la miosite necrotizzante (MN).

Clinica

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono:

- astenia, debolezza, dolore e dolorabilità a carico della muscolatura prossimale e simmetrica degli arti e del collo (prevalentemente muscoli flessori) e muscoli faringei e laringei (disfagia, disfonia);
- fenomeno Raynaud, artralgie/artrite alle mani;
- riduzione della forza a carico della muscolatura prossimale degli arti;
- nelle forme a corpi inclusi è caratteristico anche l'interessamento della muscolatura distale degli arti (estensori del piede e flessori delle mani), disfonia;
- in caso di DM: *rash* eliotropo o altre manifestazioni cutanee tipiche.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di miopatia infiammatoria idiopatica si basa in primo luogo sui dati anamnestici e clinici rilevabili all'esame obbiettivo del paziente supportati dai dati bioumorali.

Esami di laboratorio

- aumento significativo (almeno raddoppio) degli enzimi muscolari (CPK, LDH, aldolasi, ALT);
- aumento degli indici di flogosi (poco marcato);
- dosaggio degli anticorpi antinucleari (ANA e ENA), che può agevolare la diagnosi.

Gli anticorpi riscontrabili nelle miositi infiammatorie sono classificabili in due gruppi, quelli miosite specifici e quelli miosite associati. Tra gli anticorpi miosite specifici (tabella 1) solo pochi sono disponibili nei comuni laboratori e pertanto hanno validità clinica solo gli anti-Jo1 che configurano una particolare sindrome detta antisintetasi caratterizzata da artrite periferica, interstiziopatia polmonare, fenomeno di Raynaud, miosite e specifiche alterazioni cutanee (*mechanic's hand*). Gli anticorpi miosite associati sono riscontrabili anche in altre connettiviti e non consentono la diagnosi differenziale.

La RM muscolare, che sta ricoprendo un ruolo sempre più importante nella diagnosi e nel monitoraggio delle miopatie infiammatorie, è una metodica da riservare ai centri in cui sono disponibili radiologi esperti nella valutazione muscoloscheletrica e dove tali esami sono eseguiti di routine, in quanto il riscontro di alterazione del segnale alla RM non è di facile interpretazione.

La biopsia muscolare permette di identificare alcuni sottotipi specifici di miopatia infiammatoria come la miosite a corpi inclusi e la miopatia necrotizzante. La prima è caratterizzata dalla presenza di vacuoli orlettati (*rimmed vacuoles*) all'interno della fibra muscolare, tuttavia non sempre

Tabella 1. Autoanticorpi miosite specifici

Autoanticorpo	Autoantigene	Associazione clinica	Frequenza (adulti)
Anti t-aminoacilRNA sintetasi Jo-1 PL7 PL12 OJ EJ KS HA ZO	Istidil- Treonil- Alanil- Isoleucil- Glicil- Asparaginil- Tirosil- Fenilanil-	Sindrome antisintetasi	30-40% 15-20% <5% <5% <5% <5% <5% <5% <5%
Anti-Mi-2	NuRD	DM	<10%
Anti-p155/140	TIF1-g	DM giovanile con ulcere cutanee DM adulta con neoplasia	13-21%
Anti-SAE	SAE	DM	<5%
Anti-CADM-140	MDA5	DM amiopatica e interstiziopatia polmonare	50-73% DM amiopatica (non caucasici)
Anti-SRP	SRP	Miopatia necrotizzante	5-10%
Anti-200/100	Sconosciuto	Miopatia necrotizzante	<10% MN

identificabili all'esame istologico e di infiltrato infiammatorio endomisiale, caratterizzato da linfociti T CD8+, con difficoltà nella diagnosi differenziale con la PM.
La seconda forma, clinicamente difficile da distinguere da una PM, è caratterizzata da estesa necrosi delle fibre muscolari, in assenza di infiltrato linfocitario (sono invece di solito presenti cellule macrofagiche).

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici più comunemente utilizzati (Bohan e Peter 1975) sono riportati in tabella 2.

Esami da eseguire una volta confermata la diagnosi

Per poter escludere la presenza di un'altra patologia del connettivo (miosite in corso di connettivite o di altre possibili cause del quadro clinico e strumentale (infezioni virali, tossicità muscolare da farmaci, forme endocrine), vanno eseguiti esami ematochimici generali, *marker* dell'epatite B e C, indici della funzione tiroidea; va eseguita una densitometria ossea (MOC).
Per valutare l'impegno sistemico, vanno eseguiti:
- RX torace, PFR con DLCO;
- TC toracica, se sospetta fibrosi polmonare o presenza anticorpi anti-Jo1 (valutare l'esecuzione di BAL se confermata la fibrosi polmonare);
- ecocardiogramma, ECG, Holter ECG, dosaggio di Nt-proBNP;
- Rx esofago (ed eventuale manometria esofagea).

Soprattutto per la dermatomiosite va escluso che le manifestazioni siano paraneoplastiche; lo screening prevede:
- *marker* tumorali;
- Rx torace;
- ecografia dell'addome;
- ecografia della pelvi e PAP test;
- mammografia;
- ricerca del sangue occulto nelle feci, eventuale EGDS e/o colonscopia;
- visita ORL (se sintomi);
- esame citologico urinario, PSA ed eventuale visita urologica;

Tabella 2. Criteri diagnostici

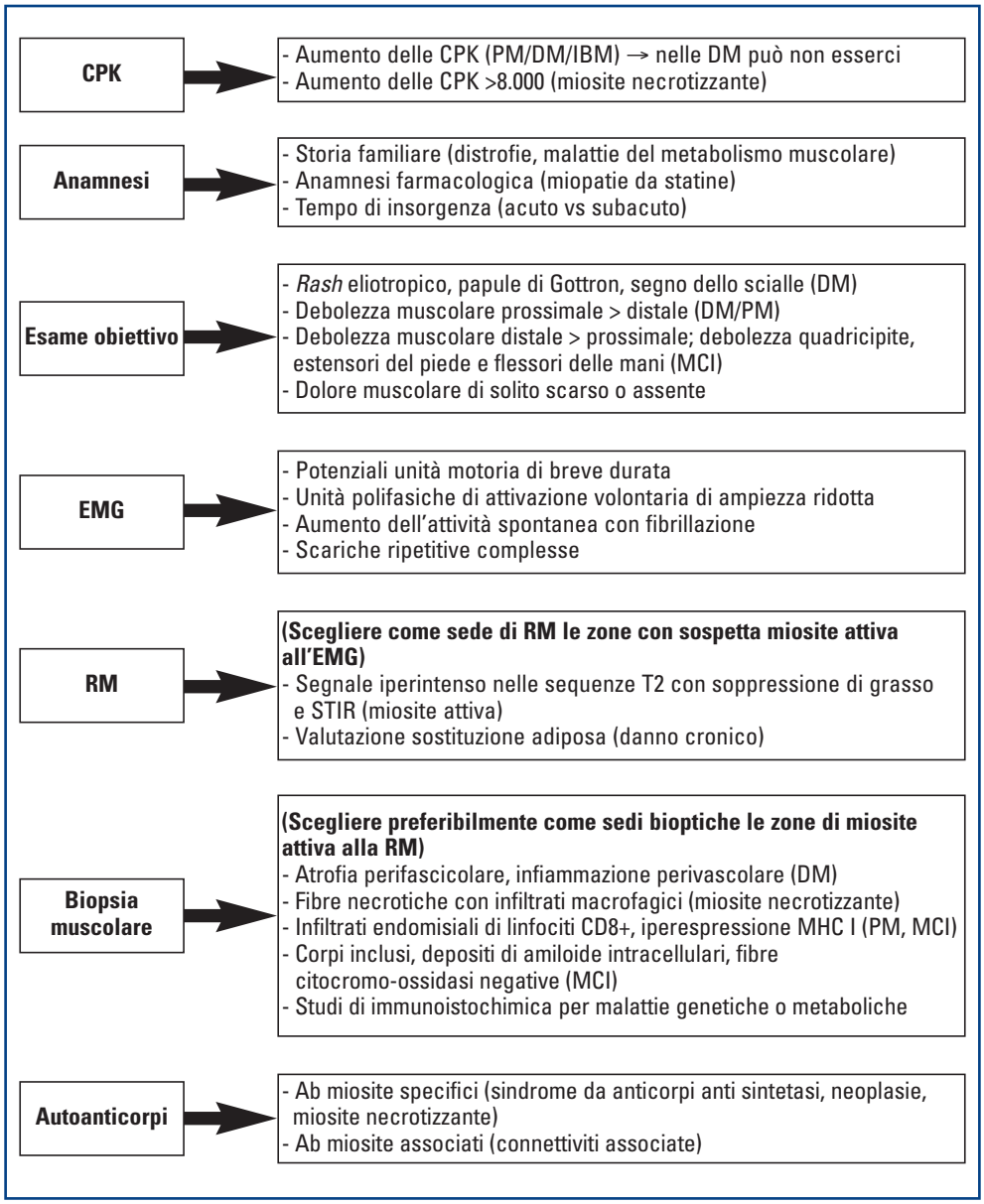
- Aumento degli enzimi muscolari
- Debolezza muscoli prossimali
- Alterazioni elettromiografiche
- Alterazioni bioptiche

PM definita: 4 criteri; probabile: 3 criteri, possibile: 2 criteri
DM definita: 3 criteri oltre al *rash* cutaneo

Completano l'inquadramento diagnostico e prognostico:

- visita oculistica con test di Schirmer (se xeroftalmia);
- ecografia e biopsia ghiandole salivari (se xerostomia);
- capillaroscopia (se fenomeno di Raynaud);
- ecografia e radiografia di mani e polsi (se artrite/artralgie).

Figura 1. *Flow chart* diagnostica



Terapia

Fase di attacco

Terapia steroidea (metilprednisolone) a dosaggi medio-alti (0,5-1 mg/kg/dì) o preferibilmente in bolo a 0,5-1 gr/dì per tre giorni consecutivi, quando vi è impegno polmonare. In ogni caso, la riduzione dello steroide deve essere graduale e in funzione dell'andamento clinico e del valore degli enzimi muscolari.

Provvedimenti necessari:

- controllare pressione arteriosa e frequenza cardiaca ed eseguire ECG;
- associare gastroprotezione;
- iniziare osteoprotezione (valutare valori della MOC);
- associare precocemente terapia con immunosoppressore come steroido risparmiatore da proseguire poi nella fase di mantenimento.

Farmaci di prima scelta:

- metotrexato 10-25 mg/settimana intramuscolo o sottocute associato a acido folico 5 mg da assumere dopo 24 ore. Monitorare transaminasi e emocromo. NB: attenzione in caso di fibrosi polmonare;
- ciclosporina 3-5 mg/Kg/dì (indicazione specifica se presente impegno cutaneo). Monitorare valori di pressione arteriosa, elettroliti, funzione renale;
- azatioprina 2-3 mg/Kg/dì; monitorare transaminasi ed emocromo;
- idrossiclorochina 400 mg/dì o clorochina 250 mg/dì (indicazione specifica se presente impegno cutaneo).

Farmaci di seconda scelta:

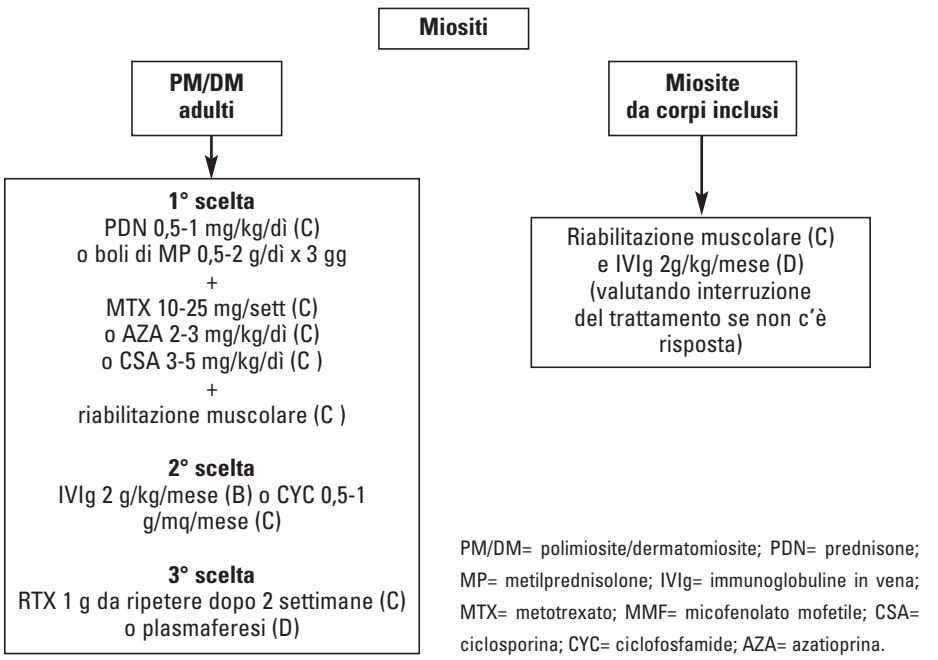
- immunoglobuline ev 1gr/Kg/dì (per 2 giorni consecutivi) o 0,4 gr/Kg/dì (per 5 giorni consecutivi) da ripetere mensilmente. Tale terapia è da valutare in prima linea per le forme gravi o con impegno esofageo pronunciato.
- ciclofosfamide in bolo 500-1.000 mg/mq/mese: è consigliabile non superare 9 grammi di dose totale cumulativa (indicazione specifica per i casi con impegno polmonare attivo). A ogni somministrazione associare uromitexan (MESNA), inibitori 5HT3 (come Kytril) e idratazione (almeno 1,5 litri di acqua).

Farmaci di terza scelta:

- rituximab: anticorpo monoclonale contro i linfociti B CD 20+, risultato efficace in pazienti refrattari a terapia con steroidi e resistenti ai comuni immunosoppressori e immunoglobuline. Somministrare 2 grammi divisi in due somministrazioni di 1 grammo ciascuna distanziate di 2 settimane con premedicazione 6-metilprednisolone 125 mg, antistaminico (clorfenamina 10 mg ev) e paracetamolo (1.000 mg per os).

La miosite da corpi inclusi è tipicamente refrattaria alla terapia con immunosoppressori. Alcuni lavori riportano l'efficacia del trattamento con immunoglobuline endovena, ma, in particolare, la riabilitazione muscolare appare avere un ruolo terapeutico di primo piano in tale patologia.

Figura 2. Forza delle raccomandazioni della terapia nei pazienti con MII



Fase di mantenimento

Va continuata la terapia steroidea orale a dosaggi medio-bassi, associata, quando possibile, a farmaci steroido-risparmiatori (metotrexato, azatioprina, ciclosporina). Si possono instaurare terapie di combinazione nei casi resistenti alla monoterapia. Superata la fase acuta, si deve impostare un'adeguata fisiokinesiterapia. Il monitoraggio va condotto secondo quanto sintetizzato in tabella 3.

Tabella 3. Monitoraggio

Ematochimico	Clinico	Strumentale
Esami per valutare l'attività di malattia (enzimi muscolari, indici di flogosi), in fase acuta ogni 2-3 giorni, poi settimanali, mensili, bi-trimestrali	Valutazione delle condizioni generali	Rx torace
Esami per il monitoraggio del farmaco usato	Valutazione della forza muscolare con esame clinico almeno ogni 2-3 giorni (se il paziente è ricoverato), poi ogni 2 mesi	TC torace in caso di alveolite attiva

Bibliografia

Amato AA et al. Idiopathic inflammatory myopathies. Neurol Clin 1997; 15: 615-48.

Betteridge ZE et al. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis, Artrh.Research Ther 2011; 13: 209.

Bohan A et al. Polymyositis/dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292: 344-47.

Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. Current Treatment Options in Neurology 2011; 13: 311-23.

Ernste FC et al. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features and Up-to-date treatment raccomendations. Mayo Clinic Proceedings 2013; 88: 83-105.

Nzeusseu A et al. Functional outcome of myositis patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 441-46.

Targoff IN et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 527-35.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Sjögren primitiva

Definizione

La sindrome di Sjögren primitiva è una malattia sistemica a patogenesi autoimmune che colpisce prevalentemente le ghiandole esocrine lacrimali e salivari, ma che può interessare potenzialmente qualsiasi organo e apparato, con un vasto spettro di manifestazioni sistemiche incluse alcune complicanze linfoproliferative come i linfomi non Hodgkin a cellule B.
La SS può essere secondaria, associata ad altre patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico e la sclerosi sistemica progressiva.
Colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto di circa 9:1 e con un'incidenza massima nella IV-V decade di vita. La prevalenza è intorno allo 0,5-1% nella popolazione generale.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico si formula sui dati esposti di seguito (vedi anche le tabelle 1 e 2 a pag. 124).

Dati clinici soggettivi:
- secchezza oculare quotidiana e persistente con sensazione di "sabbia/corpo estraneo" negli occhi, bruciore, irritazione, prurito o facile affaticamento oculare e aumentata sensibilità alla luce;
- secchezza del cavo orale, difficoltà alla deglutizione e necessità di bere per deglutire i cibi secchi;
- glossidinia, alterazioni del gusto, difficoltà nell'eloquio protratto, tumefazione ricorrente delle ghiandole salivari maggiori;
- secchezza vaginale, dispareunia;
- sintomi aspecifici: astenia, facile affaticabilità, dolore muscolare e articolare, secchezza del naso, delle prime vie respiratorie e della cute, febbre, fenomeno di Raynaud.

Dati clinici oggettivi:
- alterazioni quali-quantitative dei test di studio del film lacrimale;
- alterazioni quali e quantitative del flusso salivare;
- processi infiammatori a carico delle gengive (periodontiti), della lingua (glossite) e stomatiti angolari;
- aumentato rischio di carie e di progressiva caduta dei denti;
- infezioni della cavità orale con candidosi orale.

Dati bioumorali:
- presenza di autoanticorpi: anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti ENA (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB), fattore reumatoide;

- possibile aumento degli indici di infiammazione (VES e PCR);
- eventuale lieve anemia e/o una diminuzione dei globuli bianchi, ipergammaglobulinemia e riduzione dei livelli di complemento (C3 e C4).

Tabella 1. Accertamenti diagnostici

Dati bioumorali	Dati strumentali	Dati istologici	Esclusione di altre cause del quadro clinico
Esami immunologici (ENA: anti Ro/SSA e anti La/SSB)	Test di studio del film lacrimale (test di Schirmer <5 mm/5', Break up time-BUT e Verde Lissamina); scintigrafia salivare; scialometria; scialografia parotidea	Biopsia ghiandole salivari minori: scialoadenite focale con FS ≥1	Infezioni virali, effetti collaterali di farmaci, forme endocrine e metaboliche

Tabella 2. Revised International Classification Criteria (AECG 2002)

Sintomi oculari
Una risposta positiva almeno ad una delle seguenti domande:
- Ha sensazione quotidiana di occhi secchi da oltre tre mesi?
- Ha sensazione di sabbia/corpo estraneo negli occhi?
- Utilizza lacrime artificiali per più di tre volte al giorno?

Sintomi orali
Una risposta positiva almeno ad una delle seguenti domande:
- Ha sensazione quotidiana di bocca secca da oltre tre mesi?
- Ha tumefazione ricorrente o persistente delle ghiandole salivari?
- Deve bere molto per inghiottire cibi secchi?

Segni oculari
Schirmer test (<5 mm in 5 min).
Rosa Bengala positivo (sostituito dal verde di lissamina: score >4).

Istopatologia
Focus score >1 (focus: aggregato di almeno 50 cellule mononucleate adiacente ad acino intatto; *focus score* numero di foci per 4 mmq).

Impegno delle ghiandole salivari
Scintigrafia salivare.
Scialografia parotidea.
Riduzione del flusso salivare (<1,5 ml in 15 min).

Autoanticorpi
Ro-SSA e/o La-SSB.

Permettono di fare diagnosi di sindrome di Sjögren primitiva:
- 4 criteri su sei positivi, di cui almeno uno sia rappresentato dall'istopatologia o dalla sierologia;
- 3 positivi dei 4 criteri obiettivi.

Permettono di fare diagnosi di sindrome di Sjögren secondaria:
- criteri 1 e 2 + almeno due o tre degli altri;
- criteri di esclusione: radioterapia, HCV, AIDS, linfoma pre-esistente, sarcoidosi, GVHD, uso di farmaci anticolinergici.

Esami da eseguire una volta confermata la diagnosi

Esami ematochimici generali tra i quali:
- VES, PCR, emocromo con formula, elettroforesi delle proteine, IgG, IgA, IgM, C3, C4, amilasi, CPK, LDH, creatinina, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina ed esame urine;
- Rx e TC torace, ECG ed ecocardiogramma;
- esami utili a rilevare la presenza di tiroidite (dosaggio ormoni tiroidei e autoanticorpi anti-perossidasi e antitireoglobulina).

Esami bioumorali e strumentali da programmarsi in relazione alla sintomatologia presentata dal paziente, per valutare l'impegno ghiandolare e sistemico e il grado di attività di malattia secondo gli indici internazionali validati (ESSDAI).

Esami utili in particolare a stratificare il rischio linfoproliferativo:
- esami bioumorali: C3, C4, IgG, IgA, IgM, crioglobuline, LDH, immunofissazione sierica e urinaria, beta-2 microglobulina;
- ecografia ghiandole salivari maggiori e tiroide, ecografia addome e delle stazioni linfonodali;
- EGDS (in casi selezionati se sospettato MALToma a localizzazione gastrica).

Monitoraggio

Esami da affiancare alle valutazioni cliniche dei singoli specialisti coinvolti nella gestione del paziente:
- esami ematochimici generali (VES, emocromo con formula, elettroforesi delle proteine IgG, IgA, IgM, C3, C4, amilasi, CPK, LDH, creatinina, SGOT/SGPT, fosfatasi alcalina) ed esame urine (alterazioni del pH urinario) da eseguire ogni 4 mesi;
- esami specificamente rivolti a valutare la sicurezza dei farmaci utilizzati per il trattamento della malattia da adattare alla terapia del paziente e alle sue comorbilità;
- esami bioumorali e strumentali da programmare almeno annualmente in relazione alla sintomatologia presentata dal paziente per valutare l'impegno ghiandolare e sistemico e il grado di attività di malattia secondo gli indici internazionali validati (ESSDAI).

Terapia

Terapia della secchezza oculare

Sono state pubblicate recentemente linee guida e relative raccomandazioni relative alla terapia della secchezza oculare in corso di sindrome di Sjögren primitiva.

Terapia della secchezza orale

Le conclusioni della revisione sistematica effettuata da Ramos-Casals relativamente alla terapia della secchezza del cavo orale sono invece risultate le seguenti:

- i sostituti salivari e le gomme da masticare senza zucchero possono risultare efficaci nella secchezza del cavo orale di grado lieve moderato;
- nei pazienti con una funzione ghiandolare residua, la pilocarpina (5 mg ogni 6 ore) e la cevimelina (30 mg ogni 8 ore) risultano i farmaci di scelta;
- nei pazienti in cui l'utilizzo di agonisti muscarinici risulti controindicato o nei soggetti intolleranti la N-acetilcisteina può essere una alternativa (anetoltritione, disponibile all'estero).

Terapia dei sintomi sistemici (*fatigue* e artromialgie)

L'analisi effettuata nella revisione sistemica non ha evidenziato chiari benefici dell'utilizzo dell'idrossiclorochina per il controllo dei sintomi sistemici legati alla malattia. Il suo utilizzo è esclusivamente supportato da studi retrospettivi e non prospettici. L'utilizzo di nuovi farmaci biologici nel trattamento esclusivo dei soli sintomi sistemici della pSS non è stato ancora supportato da prove di letteratura.

Tabella 3. Terapia

Strategia terapeutica	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Lacrime artificiali per uso topico	II	A
Secretagoghi per uso sistemico	II	B
Ciclosporina per uso topico	II	A
FANS per uso topico	insufficienti	non raccomandati
Occlusione del canale lacrimale	II	B
Siero autologo	II	B
Integratori alimentari	insufficienti	non raccomandati
Immunosoppressori per uso sistemico	insufficienti	non raccomandati
Steroidi per uso topico	III	B

Terapia delle manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari

Vi sono prove limitate sull'efficacia dei farmaci immunosoppressori e dei nuovi farmaci biologici (rituximab e belimumab, in particolare) nelle manifestazioni extraghiandolari della pSS che derivano da un numero limitato di studi prospettici condotti su piccoli numeri di pazienti e da isolati *case report*. Nelle manifestazioni più gravi della malattia (impegno renale, neurologico, impegno polmonare interstiziale) vi è la generale raccomandazione a utilizzare l'associazione metilprednisolone ad alte dosi (500 mg/per tre giorni consecutivi) associato a ciclofosfamide in somministrazione pulsatile ed eventualmente alla plasmaferesi. Farmaci biologici come rituximab sono sempre più utilizzati nelle manifestazioni gravi di malattia e in caso di complicanze linfoproliferative, con risultati incoraggianti.

Bibliografia

Akpek EK et al. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. Ophthalmology 2011; 118: 1242-52.

Ramos-Casals M et al. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. JAMA 2010; 304: 452-60.

Seror R et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1103-09.

Vitali C et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-58.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sclerosi sistemica

Definizione

La sclerosi sistemica è una patologia caratterizzata da abnorme accumulo di tessuto connettivo nella cute e negli organi interni con possibile esito in grave disabilità funzionale e insufficienza dei parenchimi.
La SSc, che esordisce quasi sempre col fenomeno di Raynaud, può colpire inizialmente la cute ed estendersi poi agli organi interni. Viene distinta in due sottotipi dal decorso e dalla prognosi diversa (tabella 1).

Clinica

Fenomeno di Raynaud

Costituisce quasi sempre l'esordio di malattia, sebbene non ne sia un sintomo specifico. Può colpire sia le dita delle mani sia orecchie, naso, faccia, lingua. Lo stesso fenomeno può verificarsi a carico degli organi interni con successiva fibrosi.

Tabella 1. Criteri che dividono la SSc in 2 sottotipi clinici

SSc cutanea diffusa
- Esordio del fenomeno di Raynaud entro un anno dall'inizio delle alterazioni cutanee (edema o sclerosi cutanea)
- Coinvolgimento cutaneo acrale e del tronco
- Presenza di sfregamenti tendinei da attrito (*tendon friction rubs*)
- Precoce e significativa incidenza di coinvolgimento viscerale
- Assenza di anticorpi anti centromero
- Dilatazioni e distruzione dei capillari del letto ungueale
- Anticorpi anti topoisomerasi I (30% dei pazienti)

SSc cutanea limitata
- Fenomeno di Raynaud per anni (occasionalmente decadi), coinvolgimento cutaneo limitato a mani, volto, piedi e avambracci (acrale) o assente
- Significativa e tardiva incidenza di ipertensione polmonare, con o senza malattia interstiziale polmonare, nevralgia del trigemino, calcificazioni cutanee, teleangectasie
- Alta prevalenza di anticorpi anticentromero (70-80%) anse capillari dilatate, spesso senza comparsa di capillari
- Anse capillari dilatate, spesso senza comparsa di capillari

Cute

Fase edematosa (manifestazione iniziale): è caratterizzata da tumefazione bilaterale e simmetrica delle dita delle mani e talvolta dei piedi (*puffy fingers*). E' seguita da una fase sclerotica (dopo settimane/mesi), con indurimento e ispessimento della cute, perdita dell'elasticità e della possibilità di sollevarla in pliche. La fase finale è caratterizzata dall'atrofia cutanea irreversibile.

Apparato locomotore

Artralgie, sindrome del tunnel carpale (STC) e *tendon friction rubs* (TFR), che sono tipici rumori di sfregamento palpabili sui tendini flessori ed estensori. Rara è la presenza di franca artrite erosiva e di miosite. La maggior parte dei pazienti manifesta atrofia muscolare in seguito alla limitata mobilità articolare.

Apparato gastro-enterico

Atrofia e sostituzione fibrotica della muscolaris mucosae e all'aumento di collagene nella lamina propria e nella sottomucosa.
Tale impegno si manifesta a livello di:

- esofago: i primi sintomi sono legati al reflusso gastro esofageo e nelle fasi più tardive alla disfagia dovuta all'atonia muscolare;
- digiuno e ileo: sindrome da malassorbimento con diarrea, calo ponderale e distensione addominale fino alla "pseudostruzione";
- crasso: stipsi e formazione di diverticoli a base larga;
- retto: incontinenza o prolasso per incompetenza della muscolatura sfinteriale.

Cuore

La disfunzione diastolica, soprattutto del cuore destro, è la più precoce assieme a una disfunzione ventricolare sinistra. Nelle forme più avanzate di sclerodermia diffusa può essere interessato il miocardio con quadri d'insufficienza cardiaca e congestizia e aritmie, talvolta fatali, legate alla fibrosi a bande del tessuto di conduzione. Se è presente fibrosi polmonare o ipertensione arteriosa polmonare isolata si osserva il quadro del cuore polmonare cronico.

Polmone

Radiologicamente è visibile come fibrosi, ma tale fase è preceduta da una fase infiammatoria (alveolite), visibile con tecniche ad alta risoluzione e sensibile ad immunosoppressori. Da un punto di vista funzionale si manifesta come malattia dell'interstizio con una precoce riduzione del DLCO e, successivamente, della capacità vitale (CV). In una piccola percentuale di pazienti si sviluppa ipertensione polmonare.

Rene

Il danno renale si può estrinsecare attraverso un *continuum* di segni e sintomi clinici che vanno dalla presenza di alterazioni isolate del sedimento urinario (microematuria e proteinuria) a forme lievi-moderate della riduzione del filtrato, fino al quadro di crisi renale sclerodermica, caratterizzata da insufficienza renale rapidamente progressiva e spesso fatale.

Altri

Ci può essere una miosite di accompagnamento; in seguito alla fibrosi del tessuto ghiandolare esocrino ed endocrino una sindrome di Sjogren secondaria o una tiroidite; è possibile, ma raro il coinvolgimento epatico con quadri di cirrosi biliare primitiva.

Diagnosi

Criteri per la diagnosi di **SSc molto precoce**; a questa diagnosi si giunge dopo una fase di sospetto nella quale si osservano:
- fenomeno di Raynaud;
- dita edematose;
- ANA positività.

La loro presenza induce il sospetto di una forma molto precoce di SSc e pertanto si procede a:
- videocapillaroscopia periungueale;
- sierologia con la ricerca degli anticorpi anti topoisomerasi I e anticentromero.

Se oltre ai segni sopradescritti risulta positivi uno dei due esami, si pone la diagnosi di SSc molto precoce e si richiedono ulteriori accertamenti per appurare l'interessamento degli organi interni.
Criteri per la diagnosi di **SSc precoce**: i pazienti classificati come "SSc molto precoce", in caso di interessamento degli organi interni, vengono automaticamente considerati pazienti con SSc precoce. Per giungere a questa diagnosi è necessario indagare il paziente come segue:
- polmone: HRCT, PFR (FVC, DLCO);
- cuore: ecocolordoppler cardiaco, ECG Holter, RM;
- rene: ecocolordoppler delle arterie renali, clearance creatinina, proteinuria;
- tratto gastroenterico: manometria esofagea e anale.

Se gli esami mostrano un'alterazione funzionale o morfologica viene formulata definitivamente una diagnosi di SSc precoce.

Nuovi criteri classificativi ACR/EULAR per la SSc definita

Questi criteri, di recente in vigore, si sono dimostrati più sensibili e specifici dei precedenti ACR 1980 e sono applicabili a qualsiasi paziente abbia i criteri d'inclusione per l'arruolamento in uno studio SSc:

- pazienti affetti da patologie *scleroderma like* quali: fibrosi sclerosante nefrogenica, morfea generalizzata, fascite eosinofila, scleredema diabetico, scleromixedema, eritromialgia, porfiria, lichen sclerosi, *graft versus host disease*, cheiroartropatia diabetici;
- pazienti con moderato ispessimento cutaneo.

Esami ematochimici

VES, PCR

Uno studio canadese del settembre 2012, ha evidenziato come livelli sierici aumentati di PCR siano presenti in corso di SSc in particolare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica precoce e che la PCR è correlata con l'attività e la gravità di malattia, l'impegno polmonare e una ridotta aspettativa di vita (Muangchan 2012). Gli enzimi muscolari circolanti (**CPK, LDH, transaminasi, aldolasi**) sono aumentati in corso di miosite. Piuttosto comune è il riscontro di anemia sia microcitica da malattia cronica, sia macrocitica da carenza di folati e B 12; nella crisi renale sclerodermica si riscontra anemia emolitica. Un aumento dell'azotemia e della creatinina si può osservare in caso d'impegno renale, ipodisprotidemia nel caso di malassorbimento e acidosi con ipossiemia nel caso d'insufficienza respiratoria.

Tabella 2. Criteri diagnostici di SSc conclamata

Criteri	Sub-criteri	Punteggio
Ispessimento cutaneo delle dita di entrambe le mani prossimale alle MCF (criterio sufficiente)		9
Ispessimento cutaneo delle dita (si considera dei due quello con punteggio maggiore)	Dita edematose Sclerodattilia (distale alle MCF, ma prossimale IFP)	2 4
Lesioni digitali (si considera dei due quello con punteggio maggiore)	Ulcere digitali del polpastrello *Pitting scars* (ipercheratosi)	2 33
Teleangectasie		2
Anomalia dei capillari del distretto periungueale		2
Ipertensione polmonare e/o interstiziopatia polmonare (massimo punteggio 2)	PAH ILD	2
Fenomeno di Raynaud		3
Anticorpi scleroderma correlati un anticorpo tra: anti-centromero, anti-topoisomerasi I (anti-ScL 70), anti-RNA polimerasi III (massimo punteggio 3)	Anti centromero Anti topoisomerasi I Anti-RNA polimerasi III	3
Punteggio totale: sommare per ogni categoria il punteggio più alto per calcolare il totale. I pazienti con un punteggio totale pari o maggiore di 9 vengono classificati come affetti da sclerosi sistemica conclamata.		

Autoanticorpi

E' frequente positività degli ANA, tuttavia non specifici di malattia.
Gli anticorpi anti centromero sono invece specifici per la forma limitata (ma poco sensibili).
Gli anti Scl 70 (anti topoisomerasi I) sono specifici nella forma diffusa. Possono essere presenti anche anticorpi anti-fosfolipidi.

Indagini strumentali

Videocapillaroscopia (microscopio a immersione collegato a una microcamera che visualizza le alterazioni del microcircolo cutaneo): a livello periungueale è possibile individuare la progressione delle modifiche morfologiche, in vari quadri:

- tipo *early*: è caratterizzato dalla presenza di capillari giganti (dilatazione capillare omogenea e simmetrica oltre 50 micrometri e micro emorragie);
- tipo *active*: estesa perdita di capillari con scompaginamento architettonico avanzato e actasie capillari. Questo quadro si associa a un processo di attivo rimaneggiamento del microcircolo periungueale, caratterizzato dal prevalere della necrosi dei capillari sulla neoangiogenesi;
- tipo *late*: massiva distruzione capillare, perdita di capillari, aree avascolari e ramificazioni capillari che indicano neo angiogenesi.

RX torace: è in grado di visualizzare solo la fibrosi terminale e un eventuale ingrandimento dell'ombra cardiaca in caso di pericardite con versamento, un aumento delle sezioni destre in caso di cuore polmonare cronico. Pertanto TC torace ad alta risoluzione è particolarmente indicata per evidenziare le alterazioni precoci.

RX digerente per os: permette di visualizzare ipomotilità, stenosi, masse occupanti spazio a livello dell'esofago e livelli e dilatazioni a livello del piccolo intestino.

RX colon per clisma: utile a evidenziare diverticolosi, polipi, ulcerazioni.

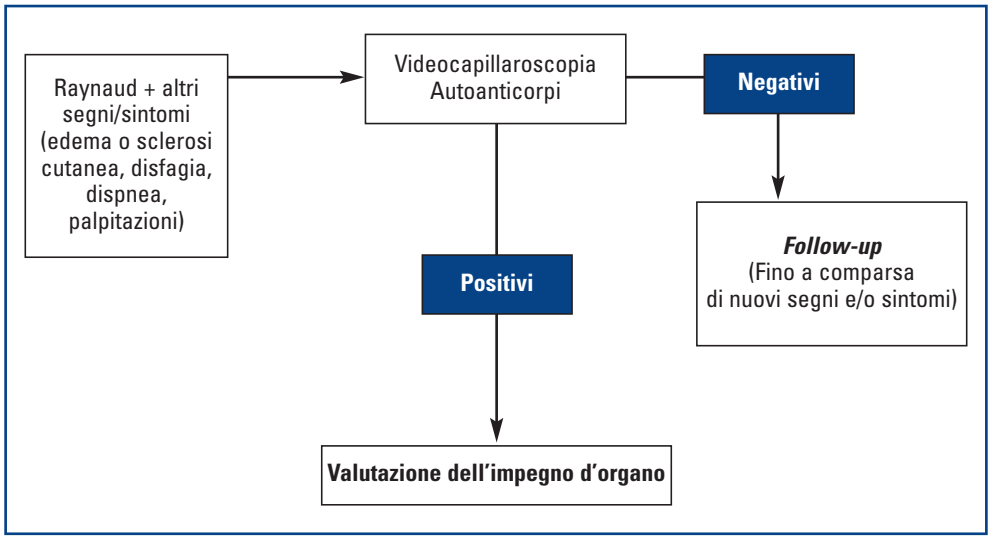
Ecografia tiroide e addome: utile al fine di valutare la struttura del parenchima tiroideo e le dimensioni dei reni.

ECG: qualora si evidenzino aritmie (atriali e ventricolari), blocchi di branca e A-V, si procede con ECG Holter.

Visita oculistica con test per occhio secco: BUT Schirmer e verde di lissamina (da richiedere in caso di xeroftalmia).

Prove di funzionalità respiratoria con DLCO: identifica una sindrome restrittiva e un'alterazione della membrana alveolo capillare.

Figura 1. Percorso diagnostico del paziente con sospetta sclerosi sistemica



TC torace ad alta risoluzione: è in grado di evidenziare, oltre alla fibrosi, anche lesioni tipiche della fase iniziale (alveolite).

Manometria esofagea: permette uno studio accurato della motilità esofagea e anale con misurazione delle pressioni a livello sfinteriale.

Endoscopia: utile nel tratto superiore per lo studio dell'esofagite da reflusso e l'ernia iatale.

ECG Holter/24 h: permette di quantificare le eventuali aritmie (atriali e ventricolari), blocchi di branca e A-V.

Ecocolordoppler cardiaco con misurazione della pressione polmonare: studia la funzione sisto-diastolica, evidenza eventuali acinesie di parete, versamento pericardico, rapporto E/A e pressione polmonare.

Prova da sforzo e scintigrafia miocardica di perfusione con dipiridamolo: evidenziano un'eventuale ischemia inducibile.

Broncoscopia con citologia BAL: permette di fare una conta cellulare differenziata, nonché la diagnosi differenziale delle forme polmonari interstiziali similsclerodermiche.

Cateterismo cardiaco: dà una misura precisa della pressione polmonare; permette inoltre di valutare le resistenze vascolari polmonari e l'indice cardiaco.

Tabella 3. Esami diagnostici dell'impegno d'organo

Organo/apparato	Primo livello	Secondo livello
Digerente	Manometria esofagea e rettale Ecografia addome	Rx digerente per os Rx colon per clisma Esofagogastroscopia
Cuore	ECG di base	
	Ecocolordoppler cardiaco con misurazione delle pressioni polmonari	ECG Holter/24h. Test da sforzo Scintigrafia miocardica di perfusione con dipiridamolo Cateterismo cardiaco Coronarografia
Rene	Esami ematochimici e urinari (azotemia, creatinina, creatinina clearance, proteinuria)	Ecocolordoppler renale Scintigrafia renale sequenziale con doppio tracciante (DTPA+Hyppuran)
Polmone	Rx PFR con DLCO	HRCT torace

Terapia

Misure di ordine generale

- Dieta: prescrizione di dieta povera di fattori promuoventi la proliferazione batterica (**livello di prova IIa**)
- Protezione degli arti dal freddo (guanti, eccetera) (**livello di prova IIa**)
- Uso di probiotici (**livello di prova IIa, racc. C**)

Terapia di supporto

- Ossigenoterapia per interessamento polmonare (**livello di prova IIa, racc. C**)
- Inibitori di pompa protonica (**livello di prova I, racc. C**)
- Vasodilatatori calcioantagonisti (**livello di prova I, racc. B**)
- Inibitori della fosfodiesterasi 5 (sildenafil, tadalafil) (**livello di prova IIb, racc. C**)
- Inibitori fosfodiesterasi 3 (pentossifillina) (**livello di prova IIb, racc. C**)
- Bosentan per la prevenzione delle ulcere digitali (**livello di prova IIa, racc. C**)
- Prostanoidi:
  - Iloprost (**livello di prova I, racc. B**)
  - PGE1 (**livello di prova IIb, racc. C**)

Terapia specifica

- Ciclofosfamide orale (**livello di prova I, racc. A**)
- Ciclofosfamide in bolo (**livello di prova I, racc. C**)
- Metotrexato (**livello di prova III, racc. B**)
- Azatioprina (**livello di prova III, racc. C**)
- Micofenolato (**livello di prova IIb, racc. C**)
- Rituximab (**livello di prova IIb, racc. C**)
- Trapianto cellule staminali dopo condizionamento con ciclofosfamide (**livello di prova IIa, racc. B**)

Malattia reumatica

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia reumatica

Scopo di queste linee guida è dare indicazioni valide per la rapida diagnosi e il corretto trattamento della malattia reumatica e ridurne le complicanze cardiache, neurologiche e articolari, acute e croniche. Intento precipuo è definire:

- tappe diagnostiche: segni e sintomi, esami di laboratorio e diagnostica per immagini;
- prove di efficacia della terapia della fase acuta con penicillina, acido acetilsalicilico e steroidi;
- prove di efficacia della profilassi con penicillina a lungo termine.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida sono basate sui dati della letteratura o desunte dalla valutazione combinata di quanto derivato dalla clinica pratica e dall'opinione degli esperti. Le raccomandazioni più forti si basano su dati di alta qualità scientifica e sul forte consenso degli esperti; le raccomandazioni più deboli derivano da dati di minore qualità scientifica.

Definizione

La malattia reumatica (o febbre reumatica, per gli anglosassoni) è una malattia infiammatoria, sistemica, non suppurativa che insorge dopo un'infezione del faringe non trattata, da Streptococco β emolitico di gruppo A (SBEGA), *S. pyogenes.* E' l'espressione di un'esagerata risposta immune, in soggetti geneticamente predisposti, a specifici epitopi (determinanti antigenici) batterici dello SBEGA. Colpisce il cuore, le articolazioni, il sistema nervoso centrale e la cute. Il coinvolgimento cardiaco costituisce la complicanza più grave, per il possibile rischio di morte nella fase acuta di malattia o a distanza di anni per lo sviluppo di cardiopatia.
La malattia reumatica predilige bambini e adolescenti fra i 4 e i 15 anni, mentre al di sotto dei 2 anni e al di sopra dei 35 anni è rara. Il maggior numero di casi si ha in autunno, inverno e all'inizio della primavera, periodo nel quale le faringiti da streptococco sono più frequenti. Non esiste una predisposizione etnica o geografica; entrambi i sessi sono colpiti, con una lieve predilezione per il sesso maschile, ma fa eccezione la corea che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile. Vi è predisposizione genetica, confermata dalla concordanza in gemelli monocoriali e dalla comparsa della malattia in più membri della stessa famiglia.

Epidemiologia

La malattia rematica è ubiquitaria, ma la più alta incidenza è riportata fra gli aborigeni dell'Australia e i maori della Nuova Zelanda, dove è superiore a 80/100.000 l'anno, e tra le popolazioni dell'Africa sub-sahariana (50/100.000). In USA e in Europa occidentale la frequenza media è ≤10/100.000, mentre è superiore nell'est Europa e in Asia. La povertà, la scarsa nutrizione e il sovraffollamento nelle abitazioni contribuiscono ad aumentare l'incidenza.

I pochi dati europei provengono dalla Repubblica Ceca (16/100.000) e dalla Svezia (4,5-5/100.000); in Italia, si hanno sporadici studi in Abruzzo, Molise e nord Italia, ma non si hanno dati certi sulla sua reale incidenza.
L'incidenza della malattia reumatica è drasticamente crollata nella maggior parte dei paesi industrializzati, probabilmente per le migliori condizioni di vita e di nutrizione, l'accesso alle cure mediche e il più ampio impiego degli antibiotici.
La comparsa di casi sporadici o di piccole epidemie in soggetti di condizione sociale buona, potrebbe essere spiegata dalla selezione di stipiti di *S. pyogenes* più virulenti o con maggiore potenziale reumatogeno.

Eziopatogenesi

La malattia è provocata da alcuni ceppi, cosiddetti reumatogeni, dello *S. pyogenes* (M3, M5, M6, M14, M18, e M19) che hanno un peculiare tropismo per il faringe e che sono altamente contagiosi. E' da notare che le infezioni streptococciche di altri distretti come la cute, il tratto urogenitale e il polmone non sono in grado di provocare la malattia reumatica.
Dopo un episodio flogistico limitato al faringe, la malattia può evolversi verso l'interessamento delle articolazioni, del cuore e del SNC, come conseguenza di una risposta autoimmune nei confronti di epitopi del batterio che sono simili a epitopi dell'organismo ospite. I ceppi M hanno una capsula di acido ialuronico che produce colonie mucoidi in capsule di agar e formano catene corte in coltura. Questi ceppi inducono la generazione di anticorpi tipo-specifici.

Clinica

Le manifestazioni cliniche della malattia reumatica sono estremamente variabili da un individuo all'altro, in particolare in rapporto all'età d'insorgenza della malattia. Un periodo asintomatico di 2-3 settimane intercorre fra l'infezione primaria (faringite o faringotonsillite) e la comparsa dei primi sintomi. L'esordio è per lo più acuto, con febbre elevata (38°-39°C) di tipo continuo, malessere, prostrazione e pallore. Associate alla febbre si hanno artralgie diffuse.
Altri sintomi non specifici, ma frequenti, sono l'epistassi e i dolori addominali, presenti nel 5% dei casi. Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio è raro e si può manifestare con pleurite lieve o polmonite.

Manifestazioni maggiori

Artrite (70% dei pazienti)

E' caratterizzata da un dolore intenso, sproporzionato all'entità dell'artrite; l'articolazione coinvolta è tumefatta, calda, dolente e funzionalmente limitata e talora anche lievemente arrossata; si autolimita senza sequele. Il bambino, per il dolore, spesso non tollera neppure il peso delle coperte ed è irritabilissimo. Presente in circa l'80% dei casi, è definita migrante, perché dura 1-2 giorni in

Tabella 1. Caratteristiche dell'artrite reumatica

Frequenza	70-80% dei pazienti
N° articolazioni colpite	Monoartrite, poi poliartrite
Tipo di articolazioni colpite	Grandi articolazioni > piccole
Sede e persistenza dell'artrite	Carattere migrante: si risolve spontaneamente in una sede, per ricomparire in un'altra
Dolore	Presente a riposo, peggiorato dal carico, fino alla pseudoparalisi

una sede, per poi estendersi ad altre articolazioni. Per lo più, si tratta di una poliartrite che coinvolge 5 o più articolazioni ma, seppur raramente, sono riportati anche casi di artrite mono o pauciarticolare.
E' molto sensibile alla somministrazione di acido acetilsalicilico; se non trattata, può interessare contemporaneamente più articolazioni e persistere più a lungo nella stessa sede. Colpisce le grandi articolazioni, caviglie, ginocchia, polsi, gomiti e spalle, più di rado le piccole articolazioni delle mani e dei piedi, raramente il rachide cervicale.

Cardite (40-83% dei pazienti)

La cardite rappresenta la complicanza più grave e più frequente dopo l'artrite, essendo presente nel 40%-83% dei casi. Costituisce la principale causa di morte, sia nella fase acuta sia a distanza dall'esordio. Tutte le strutture del cuore sono interessate dal processo infiammatorio, sebbene le valvole cardiache, mitrale e aorta, siano le sedi più colpite; pericardio e miocardio sono colpiti quasi sempre in associazione alle valvole cardiache, raramente in forma isolata. L'endocardite e la miocardite si manifestano con una molteplicità di sintomi clinici che comprendono i soffi, la tachicardia, le alterazioni del ritmo, gli sfregamenti pericardici e l'insufficienza cardiaca. La pericardite si sospetta quando è presente dolore precordiale e si ascoltano soffi ovattati e/o sfregamenti pericardici.
All'auscultazione, il paziente presenta o un soffio cardiaco nuovo o modificazione di soffi preesistenti; i soffi sono per lo più apprezzabili all'apice e occupano la sistole, in quanto espressione di rigurgito mitralico; l'insufficienza aortica si manifesta con un soffio diastolico alla base del cuore. La valvola tricuspide e la polmonare sono interessate solo in casi rarissimi. Qualora si abbia un grave danno valvolare associato a miocardite, si può sviluppare insufficienza cardiaca con rischio di morte.
Le alterazioni elettrocardiografiche (ECG) includono tutti i gradi di blocco cardiaco: I, II e III grado, compresa la dissociazione atrio-ventricolare (A-V); il blocco A-V tipo I si associa, quasi sempre, a una prognosi favorevole. Dopo alcuni giorni di tachicardia, un controllo accurato della frequenza cardiaca permette di rilevare nel bambino con malattia reumatica una progressiva "frenata del polso", spia di alterazioni della conduzione.
Oltre all'accurata auscultazione cardiaca, fondamentale per la diagnosi, le metodiche strumentali d'indagine cardiaca includono:

Tabella 2. Caratteristiche della cardite reumatica

Frequenza	40-83% dei pazienti
Esordio	Inizia con l'artrite o segue nel giro di una settimana
Strutture cardiache coinvolte	Pancardite: endocardite, con insufficienza mitralica e/o aortica; miocardite e pericardite difficilmente isolate
Gravità	Variabile

Tabella 3. Caratteristiche dell'eritema reumatico

Frequenza	5% dei pazienti
Morfologia	*Rash* evanescente, serpiginoso, non-pruriginoso, con area centrale chiara
Persistenza	Transitorio e migrante, scompare alla pressione, non infiltrato
Sede	Tronco, superficie interna arti, porzione prossimale, non al viso

- Rx torace: può evidenziare un aumento dell'ombra cardiaca;
- ECG: può mettere in evidenza alterazioni aspecifiche del tratto ST-T, sopralivellamento del tratto S-T, inversione dell'onda T. Un dato ECG caratteristico è l'allungamento del tratto P-Q, che segnala la bradicardia;
- ecocolordoppler cardiaco: permette di confermare con notevole precisione la condizione delle camere cardiache e soprattutto delle valvole.

I segni ecocardiografici da soli non possono essere considerati né un criterio di Jones maggiore, né un criterio minore (vedi oltre) per la diagnosi di MR: l'ecodoppler deve essere impiegato come esame aggiuntivo per confermare il dato clinico di rigurgito e non come criterio maggiore o minore.

Eritema marginato (5% dei pazienti)

E' un eritema ben distinto, evanescente, color salmone, di grandezza variabile, localizzato principalmente al tronco, all'addome e alle estremità prossimali degli arti, quasi mai sulla faccia. Le zone eritematose sono pallide al centro e circondate da margini serpiginosi. L'eritema è transitorio e migrante e può essere elicitato dall'applicazione del caldo; non è né pruriginoso né duro e impallidisce alla pressione. E' presente nel 7% dei casi ed è spesso associato alla cardite.

Noduli sottocutanei (5% dei pazienti)

I noduli sottocutanei sono presenti dal 9% al 20% dei casi. Hanno una dimensione di 0,5-2 cm e si trovano localizzati lungo la superficie estensoria delle articolazioni di ginocchia, gomiti e polsi, come pure in altre sedi pressorie, quali l'occipite e i processi spinosi delle vertebre toraciche o lombari. Sono fissi e indolenti; la cute sovrastante è mobile e non arrossata. Possono essere isolati o a gruppi e la loro durata è molto breve; infatti, tendono a scomparire dopo pochi giorni. Come l'eritema marginato, i noduli sottocutanei sono spesso associati alla presenza di cardite.

Tabella 4. Caratteristiche dei noduli reumatici

Frequenza	<5% dei pazienti
Sede	Superficie estensoria delle articolazioni: polsi, gomiti, ginocchia, caviglie
Morfologia	Cute integra, fissi
Sintomatologia	Non dolenti

Tabella 5. Caratteristiche della corea reumatica

Frequenza	15% dei pazienti, quasi esclusivamente bambine prepuberi
Tipo di movimenti	Involontari, ma innescati dal movimento volontario, rapidi, afinalistici, che il paziente cerca di mascherare; talora monolaterali; assenti nel sonno
Sede	Tronco e/o estremità
Sintomi associati	Debolezza muscolare e labilità emotiva
Conseguenze	Causano frequenti cadute, disartria, difficoltà a concentrarsi
Durata	Si risolvono, con o senza terapia, in 2-3 settimane; talora persistono mesi e anni

Corea (15% dei pazienti)

La corea di Sydenham è un disordine di origine extrapiramidale, caratterizzato da movimenti rapidi e involontari del volto, del tronco e/o delle estremità, associati spesso a debolezza e ipotonia muscolare e labilità emotiva. I primi segni sono caratterizzati da difficoltà nella scrittura, nel parlare e nel camminare.

La corea è una manifestazione tardiva della malattia rematica e compare a distanza di mesi dall'infezione streptococcica, di cui spesso è la sola manifestazione di malattia. Colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile e compare nel 30% dei pazienti. Ha una prognosi favorevole nella maggior parte dei casi, con risoluzione dei sintomi entro 2 o 3 mesi, ma può persistere anche più a lungo.

Diagnosi

Criteri diagnostici

La diagnosi di malattia reumatica si pone sulla base dei criteri di Jones, così chiamati dal nome del ricercatore che li ha proposti intorno agli anni cinquanta del novecento. Successivamente, tali criteri sono stati modificati quattro volte, l'ultima nel 1992, per aumentare la loro specificità e sono ritenuti tuttora altamente affidabili per la diagnosi del primo attacco di MR.

Tabella 6. Criteri di Jones

Criteri maggiori	Criteri minori
Cardite	Febbre
Poliartrite migrante	Artralgie
Eritema marginato	Proteine di fase acuta VES e PCR alterate
Noduli sottocutanei	Allungamento P-R >0,20
Corea di Sydenham	

Si può fare diagnosi di malattia reumatica in presenza di 2 criteri maggiori oppure di 1 criterio maggiore più e 2 minori + prova di recente infezione streptococcica:

- tampone faringeo rapido o su AGAR positivo per SBEGA;
- scarlattina recente;
- anticorpi TAS e anti DNas iB (anti-desossiribonucleasi) aumentati in 2 determinazioni successive.

Quando un bambino o adolescente, con documentata precedente infezione da SBEGA, presenta un criterio maggiore (artrite, cardite, eritema polimorfo, noduli sottocutanei, corea) e due criteri minori (febbre, artralgie, aumento della velocità di eritrosedimentazione o della proteina C reattiva, aumento dell'intervallo P-R all'ECG) o due criteri maggiori, artrite e cardite o artrite ed eritema marginato o cardite e noduli sottocutanei, la diagnosi di MR può essere considerata certa in un'alta percentuale di casi. Va sottolineato che in uno stesso paziente, se l'artrite è un criterio maggiore, l'artralgie non possono essere annoverate tra i criteri minori.

Si possono realizzare condizioni d'incertezza diagnostica se il paziente presenta una cardite o una corea isolata. In questi casi, sarà opportuna un'attenta valutazione di ogni manifestazione clinica associata o di eventuali modificazioni dei parametri di laboratorio. In considerazione dell'alto rischio di coinvolgimento cardiaco nei soggetti non trattati, è comunque preferibile una diagnosi in eccesso che una in difetto.

La storia di un precedente attacco di malattia reumatica o di malattia cardiaca reumatica sono considerati criteri minori nella classificazione di Jones; la loro presenza dopo una recente e dimostrata infezione streptococcica, in associazione a segni clinici suggestivi, possono indirizzare verso la diagnosi di una recidiva.

I criteri per la definizione d'infezione streptococcica recente, elemento essenziale per la diagnosi di MR, includono la coltura dall'essudato faringeo e la determinazione del titolo di anticorpi contro la streptolisina O (TASLO). Non è tuttavia sempre facile l'interpretazione di questi dati, poiché molti individui (cosiddetti portatori sani) hanno un tampone faringeo positivo senza segni di malattia. Il TASLO, a sua volta, può essere elevato in molte altre condizioni patologiche oltre che nella MR e anche in soggetti sani. Per avere una conferma che il valore del TASLO esprima una recente infezione streptococcica, è opportuno effettuare almeno due determinazioni a distanza di alcuni giorni che dimostrino un incremento del titolo. Non va dimenticato, inoltre, che il TASLO è elevato soltanto nel 60%-80% dei pazienti con malattia reumatica. In caso di TASLO normale, ma di forte sospetto diagnostico, è opportuno determinare il livello di anticorpi verso

altri costituenti antigenici dello streptococco, quali gli anticorpi anti-desossiribonucleasi B (anti DNasi B), anti-ialuronidasi, anti-streptochinasi. E' disponibile lo Streptozyme, test rapido di agglutinazione diretto verso un *pool* di antigeni dello streptococco, di facile esecuzione; non tutti, però, lo considerano del tutto affidabile per il rilievo di una sicura precedente infezione streptococcica. Nessuna di queste manifestazioni è tuttavia specifica della faringite streptococcica e gli stessi segni possono essere comuni ad altre forme di faringite. Per una maggiore certezza, è opportuno fare il tampone del faringe rapido o in coltura. In un soggetto con faringite da SBEGA non trattata, il tampone fatto correttamente è quasi sempre positivo, ma un tampone positivo non permette di distinguere con certezza una faringite streptococcica da una condizione di portatore sano (con presenza di SBEGA senza reazione immunologica allo stesso). In inverno e in primavera, il 15% dei bambini dai 5 ai 15 anni è portatore sano di SBEGA.

Tabella 7. Quando fare il tampone faringeo

Tampone necessario	Paziente con i segni di faringite streptococcica (livello di prova II, raccomandazione A)
Tampone inutile	Paziente senza segni di faringite streptococcica (livello di prova III, raccomandazione C):
Tampone non necessario	Paziente adulto (bassa incidenza di faringiti streptococciche e basso rischio di successivo sviluppo di malattia reumatica) (livello di prova III, raccomandazione D).

Tabella 8. Diagnosi differenziale delle faringiti streptococcica e virale

Faringite streptococcica	Faringite virale
Esordio acuto di faringodinia	Congiuntivite
Dolore alla deglutizione	Rinite
Febbre 38-39°C	Raucedine
Rash scarlattiniforme	Tosse
Cefalea	Diarrea
Nausea, vomito, dolore addominale	Caratteristico esantema
Eritema di faringe e tonsille	Caratteristico enantema
Essudato su tonsille e faringe	
Ugola tumefatta e intensamente arrossata	
Ipertrofia dei linfonodi anteriori del collo	
Pazienti di età fra 5-15 anni	
Insorgenza in inverno, inizio primavera in climi temperati	
Storia di esposizione allo SBEGA	

Un tampone negativo permette di evitare la terapia antibiotica in un alto numero di casi.
Sono disponibili molti test rapidi, molto specifici, ma poco sensibili per cui:

- il trattamento è indicato se il paziente ha una faringite acuta con test rapido positivo (**livello di prova II, racc. A**), anche se è difficile distinguere lo stato di portatore cronico;
- se il test rapido è negativo è necessaria la coltura dell'essudato faringeo (**livello di prova II, racc. A**);
- alcuni nuovi test sono più sensibili, ma nessuno di essi consente di escludere la cura, se negativo, a meno che il paziente sia adulto e, quindi, con bassa incidenza di infezioni da SBEGA e basso rischio di MR (**livello di prova VI, racc. B**).

Anticorpi anti streptococco

Il TASLO, se positivo e aumentato in 2 determinazioni successive, conferma in un paziente con sospetta MR una infezione in atto o pregressa da SBEGA.
Il TASLO sale una settimana dopo l'incontro con il battere e raggiunge il picco dopo 3-6 settimane.
Se il TASLO non è alto, si richiede l'anti DNasi B, che sale dopo 1-2 settimane e raggiunge il picco a 6-8 settimane.
Se TASLO e anti DNasi B sono entrambi elevati, possono persistere a lungo.
Lo Streptozyme non può essere usato per documentare una pregressa infezione da SBEGA (**livello di prova III, racc. E**).

Terapia

Il primo passo terapeutico prevede la cura della faringite da *S. pyogenes,* con eradicazione del battere per arrestare l'esposizione del sistema immune del paziente ai suoi componenti antigenici. E' importante discriminare la faringite streptococcica da quella virale.

Tabella 9. Prevenzione del primo attacco di febbre reumatica e terapia della faringite acuta

Farmaco	Dose e via di somministrazione	Durata	*Rating*
Amoxicillina	50 mg/Kg max 1 gr os	10 giorni	II A
Benzatinin penicillina G	600.000 U <25 Kg im 1.200.000 U >25 Kg		II A
Per i soggetti allergici alla penicillina			
Cefalosprine	Variabile os	10 giorni	II A
Clindamicina	20 mg/dì in 3 dosi os max 1,8 gr	10 giorni	III B
Azitrocina	12 mg/kg max 500 mg/dì os	5 giorni	II B
Claritromicina	15 mg/Kg in 2 volte max 250 mg 2 volte dì	10 giorni	II B

Tabella 10. Indicazioni terapeutiche della AHA (Gerber MA, 2009) e AAP (American Academy of Pediatrics, 2009)

Farmaco	Dose	Via di somministrazione	Durata
Penicillina V	Bambini <27 kg: 400.000 U (250 mg) 2 volte/dì; Bambini ≥27 kg, adolescenti e adulti: 800.000 (500 mg) 2-3 volte/dì	Orale	10 giorni
Amoxicillina	50 mg/kg in mono somministrazione (massimo 1 g)	Orale	10 giorni
Benzatin penicillina G	bambini <27 kg: 600.000 U (375 mg); bambini ≥27 kg, adolescenti e adulti: 1.200.000 U (750 mg)	Intramuscolare	Mono somministrazione
Per i soggetti allergici alla penicillina			
Cefalosporine (cefalexina, cefadroxile) a largo spettro	Variabile	Orale*	10 giorni
Clindamicina	20 mg/kg/dì suddiviso in 3 dosi (max 1,8 g/dì)	Orale	10 giorni
Azitromicina	12 mg/kg monosomministrazione (max 500 mg)	Orale	5 giorni
Claritromicina	15 mg/kg/dì suddiviso in 2 dosi (max 250 mg/dose)	Orale	10 giorni

* I soggetti con ipersensibilità alla penicillina immediata/tipo non dovrebbero essere trattati con una cefalosporina (American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases, 2006).

Per ottenere un risultato sicuro, si consiglia l'impiego della benzatinpenicillina G, per via im, alla dose di 600.000 U nei soggetti di peso <27 Kg e di 1.200.000 U in quelli di peso superiore.
Anche se qualsiasi antibiotico che agisca sullo *S. pyogenes* potrebbe essere impiegato in alternativa all'iniezione, è accordo generale che la via intramuscolare rappresenti il mezzo più sicuro e meno costoso. Nei bambini di famiglie con condizioni socioeconomiche basse o con basso livello culturale, l'iniezione può essere effettuata dal medico stesso o in ambiente ospedaliero, raggiungendo il duplice scopo di controllare le condizioni del bambino e l'esecuzione della terapia. In Italia, non è disponibile la penicillina per via orale; comunque, il trattamento sarebbe più costoso, perché prolungato a 10 giorni con numerose somministrazioni giornaliere e sarebbe scarsa l'adesione alla terapia da parte del bambino e della famiglia, in particolare se di basso livello culturale; inoltre, l'assorbimento della penicillina per via orale può essere ridotto per interferenze con l'alimentazione o per difettosa assunzione (vomito, disfagia, eccetera).
Tuttavia, vi sono pazienti con allergia alla penicillina o malattie emorragiche, quali emofilia, piastrinopenia o fragilità capillare, nei quali la via im è controindicata. In caso di allergia si consiglia l'impiego di eritromicina alla dose di 40 mg/Kg/dì, in 2 o, preferibilmente, 4 somministrazioni giornaliere, per 10 giorni. L'uso delle cefalosporine è limitato perché il 15% dei soggetti allergici alla penicillina lo è anche alle cefalosporine, che hanno un anello betalattamico in comune con la penicillina. I nuovi macrolidi, come l'azitrocina, richiedono una sola somministrazione gior-

naliera per 5 giorni e hanno scarsi effetti collaterali sull'apparato gastrointestinale. Sono tuttavia segnalati di recente casi di resistenza dello *S. pyogenes* ai macrolidi di nuova generazione.
Nei casi in cui la via im non possa essere impiegata per il rischio di sanguinamento, si consiglia la penicillina V per via orale, alla dose di 250, 500, 1.000 mg (in rapporto al peso) in 4 somministrazioni giornaliere.
La **terapia dell'artrite** della MR prevede l'impiego dell'acido acetilsalicilico o di anti-infiammatori non steroidei, ai quali risponde bene e prontamente a differenza dell'artrite di altra natura. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 3 settimane.
Nel paziente con cardite s'impone l'impiego degli steroidi a causa della sua potenziale gravità. Si consiglia il prednisone alla dose di 1-2 mg/Kg/dì (non superare la dose di 60 mg/dì) per almeno 2 settimane, con successiva riduzione di un quarto della dose la settimana, fino alla sospensione entro 4 settimane dall'introduzione. La riduzione degli steroidi in modo progressivo evita la riaccensione della cardite e può evitare l'uso degli anti-infiammatori. In caso di concomitanza dell'artrite e della cardite, si potrebbero usare anche i soli steroidi. Nei pazienti con cardite è necessario il riposo a letto per almeno 4 settimane.
Per quanto riguarda la **corea**, un tempo non veniva prescritta alcuna terapia, essendo una manifestazione tardiva dell'infezione streptococcica; oggi, in considerazione del fatto che in molti pazienti la malattia ha un andamento prolungato e invalidante, si consiglia la somministrazione di aloperidolo alla dose di 0,5-1 mg/dì fino a un massimo di 5 mg/dì.
Nei casi che non rispondono all'aloperidolo, si può impiegare il valproato di sodio alla dose di 15-20 mg/Kg/dì e, nei casi particolarmente resistenti, il paziente può essere trattato con plasmaferesi o gammaglobuline ev, mentre non esistono dati sull'efficacia degli steroidi.
Dopo l'eradicazione dello streptococco, il paziente deve iniziare la profilassi secondaria, per evitare recidive di infezioni da SBEGA che possono complicarsi con cardite o aggravare la cardite instaurata al 1° episodio.

Tabella 11. Prevenzione secondaria

Farmaco	Dose	Via di somministrazione	Livello di prova/ raccomandazione
Benzatin penicilllina	600.00 U <27 Kg 1.200.000 U >27 K ogni 4 settimane/3 settimane in soggetti a rischio	Im	I A
Penicillina V *non disponibile in Italia*	250 U x 2 volte al dì	Orale	II A
Sulfadiazina	0,5 gr <27 Kg 1 gr >27 Kg	Orale	II A
Per i soggetti allergici alla penicillina			
Eritromicina o Azitromicina	Variabile	Orale	VI A

Tabella 12. Durata della prevenzione secondaria

Condizioni associate	Durata profilassi
Con cardite e danno valvolare persistente ecocardiografico o clinico	Almeno 10 anni dall'ultimo episodio o fino ai 40 anni o per tutta la vita
Con cardite, ma senza residua malattia del cuore, né valvulopatia	Per 10 anni oppure fino ai 20 anni
Senza cardite	Per 5 anni oppure fino ai 21 anni

Bibliografia

Bryant PA et al. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. Circulation 2009; 119: 742-45.

Ferreri P et al. for the Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria Working Group. Circulation 2002; 106: 2521-23.

Gerber MA et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. Circulation 2009; 119: 1541-51.

Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st Century. CID 2001; 33: 806-14.

Tani LY. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-68.

SEZIONE 2.
Malattie degenerative articolari e dell'osso

Malattie dell'osso

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi

Definizione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura.
Sono considerate primitive le forme postmenopausali e senili. Le osteoporosi secondarie sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.
La diagnosi di osteoporosi deriva dall'interpretazione della densitometria ossea (BMD); secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene di adottare le seguenti definizioni:

- la BMD è normale se il T-*score* è compreso fra +2,5 e -1,0 (la BMD del paziente, si colloca cioè fra 2,5 deviazioni standard (DS) sopra la media e 1 DS sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso;
- l'osteopenia (bassa BMD) è definita da un T-*score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS;
- l'osteoporosi è definita da un T-*score* inferiore a -2,5 DS;
- l'osteoporosi conclamata è definita da un T-*score* inferiore a -2,5 DS dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va precisato che si tratta solo di una diagnosi densitometrica, che può essere tradotta in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale.
La soglia diagnostica in *T-score*, inoltre, non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.
Nel più recente Technical Report dell'OMS si è fatta strada un'ulteriore evoluzione della definizione di osteoporosi, focalizzata anche sul concetto di rischio di frattura nel tempo (vedi soglia di intervento).

Epidemiologia

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino a interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi.
Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, è atteso un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.
Il *life time risk* di andare incontro a una frattura osteoporotica a carico del polso distale, dei corpi vertebrali o del femore prossimale è di circa il 15% per ogni sito specifico e del 40% per tutti i siti.
Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno è superiore a 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi.

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie.
I pazienti con frattura del femore prossimale presentano un tasso di mortalità entro un anno dalla frattura del 15-30%: tra gli anziani, le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di morte, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale.
Il 50% delle donne con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

Clinica

Fattori di rischio

Si possono identificare fattori di rischio per osteoporosi relativi a:
- acquisizione del picco di massa ossea;
- densità-massa ossea in età senile;
- aspetti strutturali scheletrici (macro e microarchitettura, qualità materiali).

Assumono un significato clinico diagnostico solo i fattori di rischio facilmente identificabili e quantificabili. Per le finalità di queste linee guida vengono esaminati solo i fattori di rischio connessi alla massa ossea di soggetti adulti.
Poiché, dal punto di vista clinico, l'osteoporosi si traduce in un aumento del rischio di frattura, vanno considerati anche i fattori di rischio indipendenti dalla quantità-qualità ossea e quasi sempre connessi alla propensione a cadere.

Tabella. 1 Fattori di rischio clinici più comuni con livelli di prova

Fattori di rischio	Per bassa massa ossea	Per frattura
Massa ossea	---	Ia
Età	Ia	Ia
Fratture da fragilità dopo 40 anni	II	Ia
Familiarità per fratture	II	II
Terapia cronica steroidea	Ia	Ia
Menopausa precoce (<45 anni)	Ia	II
Peso ridotto	Ia	II
Ridotto apporto di calcio	Ia	Ia
Ridotta attività fisica	II	II
Fumo	II	Ia
Abuso di alcolici	II	III
Fattori di rischio cadute	---	Ia

Osteoporosi secondarie

L'osteoporosi postmenopausale-senile va distinta dalle forme di osteoporosi secondaria. Numerose sono le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi.
Per le implicazioni diagnostico-terapeutiche strettamente connesse alla gestione dell'osteoporosi, verranno qui fornite indicazioni di gestione per alcune forme più tipiche o frequenti di osteoporosi secondaria.

Tabella 2. Condizioni associate a osteoporosi

Malattie endocrine:	**Malattie renali:**
- ipogonadismo	- ipercalciuria idiopatica renale
- ipercortisolismo	- acidosi tubulare renale
- iperparatiroidismo	- insufficienza renale cronica
- ipertiroidismo	**Altre condizioni:**
- iperprolattinemia	- broncopneumopatia cronica ostruttiva
- diabete mellito tipo I	- anoressia nervosa
- acromegalia	- emocromatosi
- deficit GH	- fibrosi cistica
Malattie ematologiche:	- malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfecta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, eccetera)
- malattie mielo e linfoproliferative	- trapianto d'organo
- mieloma multiplo	- alcoolismo
- mastocitosi sistemica	- fumo
- talassemia	- tossicodipendenza
Malattie apparato gastro-enterico:	- immobilizzatione prolungata
- malattie croniche epatiche	- grave disabilità
- morbo celiaco	**Farmaci (oltre ai cortisonici):**
- malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali	- ciclosporina
- gastrectomia	- diuretici dell'ansa
- intolleranza al lattosio	- ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa
- malassorbimento intestinale	- anticoagulanti
- insufficienza pancreatica	- chemioterapici
Malattie reumatiche:	- anticonvulsivanti
- artrite reumatoide	- agonisti e/o antagonisti del GnRH)
- LES	
- spondilite anchilosante	
- artrite psoriasica	
- sclerodermia	

Diagnosi

Esami di laboratorio

Soprattutto nei pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto maggiori a quanto atteso per l'età, il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

- può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi;
- può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento eziologico.

La normalità dei semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**racc. A**). Talvolta, per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche.

Marker specifici di *turnover* osseo

I *marker* specifici di *turnover* osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in:

- indicatori di neoformazione:
  - isoenzima osseo della fosfatasi alcalina;
  - osteocalcina;
  - propeptidi del procollagene di tipo I.
- indicatori di riassorbimento osseo:
  - piridinolina;
  - desossipiridinolina;
  - telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I.

Tabella 3. Esami ematochimici e urinari

Esami di I livello	Esami di II livello
VES	Calcio ionizzato
Emocromo completo	TSH
Protidemia frazionata	Paratormone sierico
Calcemia	25-OH-vitamina D sierica
Fosforemia	Cortisolemia (dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone)
Fosfatasi alcalina totale	Testosterone totale nei maschi
Creatininemia	Immunofissazione sierica e/o urinaria
Calciuria 24h	Anticorpi anti-transglutaminasi
	Esami specifici per patologie associate (ferritina, triptasi, eccetera)

Con il miglioramento delle tecniche di dosaggio e la migliore comprensione della variabilità biologica, è presumibile un loro sempre più ampio utilizzo nella gestione di routine del paziente osteoporotico. Al momento, tuttavia, i *marker* di *turnover* osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria.

Indagini strumentali

Densitometria ossea

La densitometria ossea valutata con tecnica DXa è da considerare l'indagine d'elezione nella valutazione della massa ossea: consente di misurare la BMD in tutti i siti scheletrici. La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS) e il valore medio di BMD di giovani adulti sani (al picco di massa ossea) dello stesso sesso. Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto con il valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-*score*). Va ricordato che, per l'OMS, la soglia diagnostica per l'osteoporosi (T-*score* < -2,5 DS) è applicabile, oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA. I valori densitometrici da soli non sono sufficienti per identificare una soglia di trattamento: essi vanno correlati con i dati clinici e con fattori di rischio.

Utrasonografia e TC

Oltre alla DXA sono disponibili altre due tecniche di valutazione della massa ossea: l'indagine ultrasonografica quantitativa (QUS) fornisce due parametri (velocità e attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea misurati prevalentemente in due siti, le falangi e il calcagno; la tomografia computerizzata quantitativa (QCT) consente di misurare, oltre a BMC e BMD, anche la densità vera (g/cm^3 di tessuto) a livello di substrutture ossee (per esempio, le componenti trabecolare o corticale) e l'area sezionale.
Poiché la QCT non ha ancora sufficiente documentazione in termini di predittività del rischio di frattura, il suo utilizzo diagnostico non è attualmente giustificato.

Capacità predittiva del rischio di frattura

Esistono prove di I livello che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa. Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità di T-*score*) (vedi la tabella 4 a pag. 157). Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sito densitometrico predice meglio il rischio di frattura in quello specifico sito. La valutazione densitometrica *total body* non ha ancora sufficienti documentazioni in termini di predittività del rischio di frattura.
Alcuni indici ultrasonografici dell'osso sono risultati predittivi del rischio di frattura sia nelle donne in menopausa sia negli uomini ultrasessantacinquenni in misura non inferiore alla DXA. Pertanto, nell'impossibilità di una valutazione DXA, un basso valore ultrasonografico in presenza di altri fattori clinici di rischio di frattura, è ritenuto adeguato per definire la soglia di intervento terapeutico, mentre un valore ultrasonografico elevato in assenza di fattori di rischio indica una bassa probabilità di fratture osteoporotiche, senza necessità di ulteriori indagini.

Tabella 4. Tecniche di misurazione della massa ossea: livello di prova e raccomandazione d'uso

Sito /tecnica	Rischio frattura vertebrale	Rischio frattura non vertebrale	Monitoraggio terapeutico	Raccomandazione
Impiego diagnostico BMD colonna/DXA	Ia	Ia	Ib	A
BMD collo Femore/DXA	Ia	Ia	Ib	A
BMD polso/DXA	Ia	Ia	Ib	A
BMD calcagno/DXA	Ib	Ia	II	A/B
Ultrasuoni calcagno	Ia	Ib	II	A/B
Ultrasuoni (altri siti)	II	Ib	III	B

Individuazione dei soggetti da sottoporre a densitometria ossea

L'indagine è ritenuta utile nelle donne oltre i 65 anni.
Nei maschi e nelle donne di età inferiore l'indagine può essere di utilità solo in presenza di fattori di rischio o condizioni come:

- menopausa precoce (<45 anni);
- magrezza (<57 kg);
- tabagismo;
- uso di farmaci osteopenizzanti;
- condizioni morbose potenzialmente in grado di provocare osteoporosi.

Monitoraggio

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso a una velocità eccessiva.
La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno.
Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto *least-significant change* (LSC), ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura.
Il LTD può variare a seconda del sito e della tecnica dal 2 al 4%: un controllo dell'indagine è quindi, generalmente, giustificato solo dopo un anno e mezzo o due anni (comunque mai prima di un anno).
Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità.

Morfometria vertebrale

Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo (SQ) o quantitativo detto anche morfometria vertebrale.
Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave.
La morfometria vertebrale è la misurazione delle altezze dei corpi vertebrali al fine di accertare la presenza di una nuova frattura vertebrale sulla base di una riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale di almeno il 20% e di descriverne il grado di gravità (criteri di Genant).
La morfometria viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale eseguite con la radiologia convenzionale (MRX) o con la metodica DEXA (MXA).
In ogni caso, la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Figura 1. Possibili morfologie di vertebre osteoporotiche

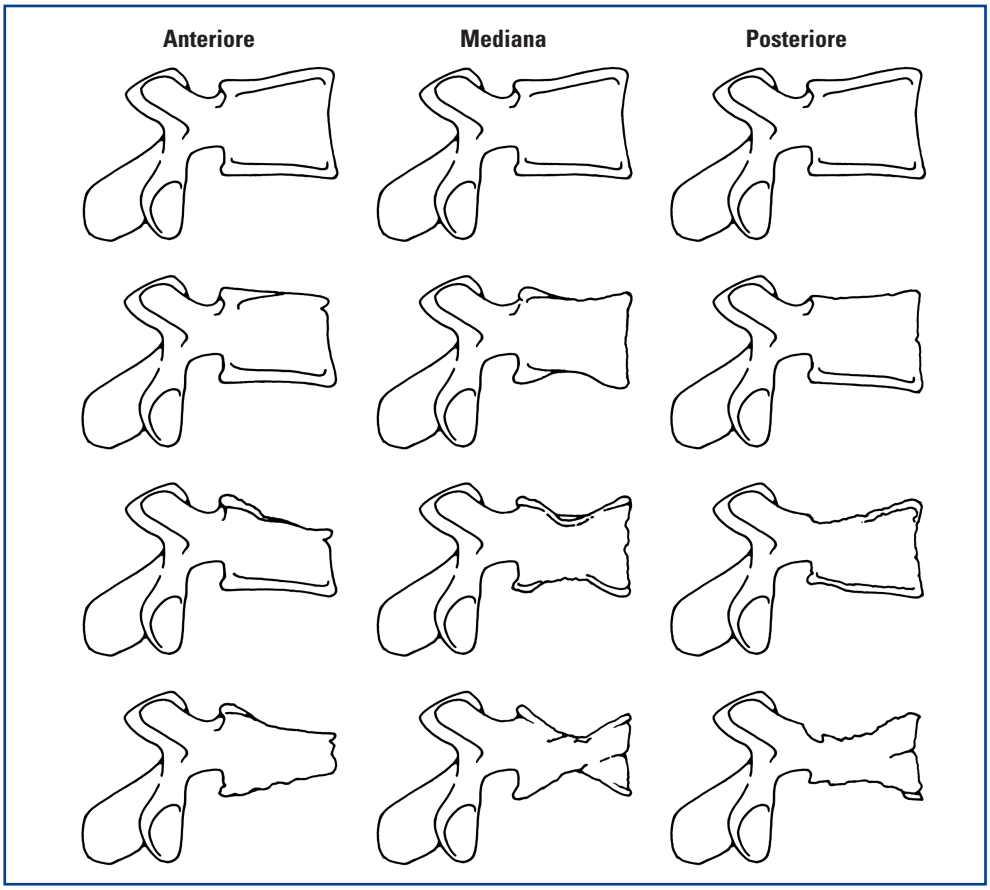


Tabella 5. Valutazione delle fratture vertebrali da fragilità

Metodo di valutazione	Sensibilità	Specificità	Raccomandazione per diagnosi	Raccomandazione per *Follow-up*
Semiquantitativo Rx	+++	+++	A	A
Semiquantitativo DXA	++-	+--	C	C
Morfometria Rx (MRX)	+++	+--	B	A
Morfometria DXA (MXA)	++-	+--	B	B

Osteoporosi nel maschio

Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto a quelle nella femmina. Tuttavia, mortalità e morbilità per frattura vertebrale e di femore sono più elevate rispetto alla femmina.
La forma più comune di osteoporosi nel maschio è quella secondaria, prevalentemente a ipogonadismo, alcoolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento e uso di corticosteroidi. In soggetti maschi con pregresse fratture da fragilità, l'indagine densitometrica serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi. In maschi senza frattura, la misurazione della massa ossea mediante tecnica DXA rimane il metodo di scelta per la definizione di rischio di frattura (**livello di prova I**).
Una valutazione mediante DXA della massa ossea è giustificata nei maschi in qualunque età se in presenza di un fattore di rischio maggiore oppure dopo i 60 anni in presenza di un fattore di rischio maggiore o di 2 o più fattori di rischio minori (**livello di prova II**). Attualmente, i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio non si basano su prove di letteratura pari a quelli per la femmina. Per il momento, si utilizza come *cut-off* diagnostico il T-*score* < -2,5 DS rispetto al soggetto giovane adulto maschio (**livello di prova II**). Per l'utilizzo della tecnica a ultrasuoni (QUS), i dati relativi alla popolazione maschile sono simili a quelli ottenuti nella popolazione femminile, ma non sono ancora conclusivi (**livello di prova II**). L'utilizzo della QUS per monitorare gli effetti della terapia non è consigliato (**livello di prova III**).

Tabella 6. Valutazione della massa ossea e diagnosi di osteoporosi maschile

Sito /tecnica	Rischio frattura vertebrale	Rischio frattura non vertebrale	Monitoraggio terapeutico	Raccomandazione
BMD Colonna/DXA	Ia	Ia	Ib	A
BMD collo femore/DXA	Ia	Ia	Ib	A
BMD calcagno DXA	IIb	IIb	ND	B
US calcagno	Ib	Ib	III	B

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi si avvale di misure tese a impedire o rallentare la sua comparsa mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (attività fisica, dieta corretta) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) possono essere consigliati a tutti. Una dieta adeguata con giusto apporto di calcio e vitamina D, ma anche equilibrata, con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi, oltre a limitare l'osteoporosi senile, può ottimizzare il picco di massa ossea in età giovanile.
L'utilizzo di farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi non è quasi mai giustificata.

Apporto di calcio

La sola supplementazione con calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente e in menopausa da oltre 5 anni.
Con la somministrazione di solo calcio (con un introito giornaliero complessivo di 1.200 mg o più) è stata riportata una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia è disponibile quando il calcio è somministrato in associazione con vitamina D.
Va ricordato che il rischio di calcolosi renale aumenta con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce se il calcio è introdotto con la dieta. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un ipotetico incremento del rischio cardiovascolare.
Si raccomanda, pertanto, di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero (**livello di prova II; racc. A**).

Apporto di vitamina D

La supplementazione con vitamina D (vitamina D2 o D3) si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani (**livello di prova Ia; racc. A**). La dose di vitamina D consigliata

Tabella 7. Fabbisogno di calcio secondo età

Età	Fabbisogno in mg/dì
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1.200
11-24 anni	1.200-1.500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1.200-1.500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico / uomini di 50-65 anni	1.000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico / uomini di età superiore ai 65 anni	1.500

viene espressa come posologia giornaliera. Tuttavia, a parità di dose cumulativa, la vitamina D può anche essere somministrata con boli settimanali o mensili.
Il ricorso a boli annuali è stato messo in discussione da un recente studio condotto in Australia, per cui si raccomanda che i boli di vitamina D non superino mai le 100-300.000 UI.
La vitamina D va normalmente somministrata per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con gravi sindromi da malassorbimento.
I metaboliti idrossilati della vitamina D (25-OH vitamina D) trovano attualmente indicazione soprattutto in presenza di grave insufficienza epatica o renale (metaboliti 1-idrossilati), in pazienti obesi e in pazienti in cui occorra un rapido reintegro dei valori ottimali (per esempio, nell'osteomalacia e in altre condizioni di ipocalcemia).

Trattamento della carenza e insufficienza di vitamina D

L'obbiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici e quindi dei depositi di 25(OH)D, in tempi brevi.
La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Il valore di 25(OH)D rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale o di insufficienza può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno, in pazienti che non hanno di recente ricevuto supplementi di vitamina D.
Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza (vedi prevenzione).
Il fabbisogno totale indicato nella tabella dovrà essere somministrato in dose refratte nell'arco di 1-3 mesi, per esempio ricorrendo a dosi giornaliere di 5-10.000 UI (o corrispondenti settimanali).
Nei soggetti carenti o persistentemente a rischio di carenza può essere opportuno un controllo della 25(OH)D sierica dopo 3-6 mesi.
Queste raccomandazioni rispecchiano la prevalenza della carenza di vitamina D in Italia, una volta fissato in 30 ng/mL il valore ottimale da raggiungere, sulla scorta di numerosi studi. Appare, inoltre, chiaro dagli studi presenti in letteratura, che vanno evitate le importanti fluttuazioni dei livelli di vitamina D, a prescindere dalle concentrazioni raggiunte in assoluto. Pertanto, una volta raggiunto il livello desiderato di vitamina D anche con dosi iniziali massive, è opportuno continuare la somministrazioni con dosi costanti nel tempo.

Tabella. 8 Stima della dose terapeutica e di mantenimento in funzione dei livelli di 25(oh)D

Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 2.550 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

Attività fisica

È noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono assai deleteri per la massa ossea ed è quindi importante mantenere costantemente un minimo grado di attività fisica.
Più incerto appare il ruolo di un programma di attività fisica sulla prevenzione dell'osteoporosi. L'impatto di tali programmi appare variare in funzione della frequenza, durata, intensità del programma e dell'età di inizio. Inoltre, il suo impatto è specifico per la sede scheletrica sottoposta a carico. Un'attività fisica agonistica esasperata in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che possono essere deleterie per l'osso.
I tipi di attività fisica sono classificabili fondamentalmente in due categorie:

- attività aerobica o d'impatto o comportanti carico (jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica);
- attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Gli studi, per lo più caso-controllo e non randomizzati, che hanno valutato gli effetti dell'attività fisica sulla densità minerale ossea riportano risultati che variano con l'età. In ragazzi prepuberi o in giovani adulti, solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano efficaci (**livello di prova II, racc. A**). Al momento non ci sono sufficienti prove per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in postmenopausa, l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (**livello di prova I**).
Sono disponibili solo studi epidemiologici di correlazione tra attività fisica e minor rischio di frattura. Incoraggiare gli anziani ad avere un'attività fisica anche modesta, può contribuire a ridurre il loro rischio di cadute e quindi di frattura.
La raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare più di 30 minuti al giorno), malgrado l'inadeguatezza della documentazione di efficacia sulla massa ossea, appare condivisibile per l'effetto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.

Interventi sul rischio di caduta

Buona parte delle fratture, specie di femore, sono da collegare a cadute, i cui fattori di rischio (disabilità motoria, disturbi dell'equilibrio, patologie neuromuscolari, deficit visivi, patologie cardiovascolari, precedenti cadute in anamnesi, trattamenti farmacologici, deficit cognitivi) sono spesso modificabili in un contesto di interventi multidisciplinari.
L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio e alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (**livello di prova I, racc. A**) sia i traumi correlati (**livello di prova II, racc. A**). E' utile un test di valutazione delle condizioni individuali che configurino un rischio di caduta seguito da raccomandazioni sulla loro rimozione (**livello di prova II, racc. A**). Per esempio, limitare l'uso degli psicofarmaci è associato a una diminuzione del rischio di cadute. In generale, è altamente raccomandabile una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici (**racc. A**).

Terapia

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) debbono essere raccomandati a tutti.
I valori del T-*score* della BMD, sono stati utilizzati dalla OMS per stabilire soglie diagnostiche (presenza di osteoporosi per T-*score* <-2,5) e sono ampiamente utilizzati anche come soglia di intervento farmacologico, fissata a <-2,0 negli USA e a <-2,5 in generale in Europa. L'utilizzo della soglia diagnostica ai fini della identificazione della soglia di intervento non appare, però, accettabile. Infatti, il rischio di frattura è determinato non solo dal dato densitometrico, ma anche dai cosiddetti fattori di rischio clinici, che sono l'età, un'eventuale terapia cortisonica, il fumo di sigaretta, la magrezza e altri.
In pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno per dosi >5 mg/dì prednisone equivalenti, assunti cronicamente) il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. In altri casi, si dovrebbe ricorrere a una integrazione del dato densitometrico con la presenza e l'entità dei fattori di rischio clinico. Il rischio globale deve essere stimato in 10 *year fracture risk* (10YFR). Questo calcolo è reso complesso dalla necessità di tener conto dell'attesa di vita e del peggioramento dei fattori di rischio (sia BMD sia clinici) che in gran parte dei casi tenderanno a comparire o ad aggravarsi nei successivi 10 anni.
L'OMS (WHO Technical Report 2008) ha pubblicato nel 2008 numerose tabelle in cui veniva correlato il rischio di frattura (per siti multipli o per il femore) a 10 anni di età, BMI (peso Kg/altezza m^2), T-*score* al collo femorale e altri fattori di rischio clinici più comuni. Elaborando questi dati, è stato sviluppato un algoritmo predittivo di libero utilizzo via internet denominato FRAX® (disponibile on line su: http://www.shef.ac.uk/FRAX/). Il FRAX, che è stato validato su ampie casistiche di varie popolazioni mondiali, Italia compresa, offre la possibilità di calcolare il rischio di frattura a 10 anni con o senza l'apporto del dato sensitometrico. L'utilizzo senza la BMD potrebbe essere pertanto impiegato per decidere chi sottoporre a densitometria ossea (per esempio, fissando la soglia al 5%). La SIOMMMS ha proposto un algoritmo derivato dal FRAX, denominato *Derived Fracture Risk Assessment* o DeFRA (disponibile on-line: http://defra-osteoporosi.it) caratterizzato da un maggior numero di fattori di rischio clinico non dicotomici rispetto al FRAX e che dovrà essere validato (vedi le tabelle 9 e 10 a pagina 174).
Ovviamente, il FRAX e il DeFRA non indicano la soglia di rischio per l'intervento terapeutico, che, essendo ricavabile dal rapporto costo/beneficio, dovrebbe essere diversa per ogni farmaco. Il rapporto costo/beneficio potrebbe essere calcolato utilizzando l'NNT, modificato in base al rischio della popolazione studiata, ma molto più opportunamente esso è ricavabile utilizzando il modello del QALY, che si basa sull'impatto del farmaco sulla popolazione studiata (qualità di vita + allungamento della vita), sul costo dell'intervento terapeutico e su quanto la comunità in questione è disposta a spendere per ogni QALY guadagnato. Comunque, in attesa di valutazioni più accurate sull'efficacia dei farmaci, ragionevolmente, in base a lavori pubblicati da Kanis sulla popolazione anglosassone, la soglia di intervento può essere intorno al 10% per farmaci meno costosi (intorno ai 300 euro all'anno) sovrapponibili per efficacia all'alendronato.

Tabella 9. Fattori di Rischio del FRAX e loro predittività del rischio di frattura

Fattori di rischio	Fattoriali FRAX con BMD		Fattoriali FRAX senza BMD	
	Fratture femore	Fratture cliniche	Fratture femore	Fratture cliniche
Precedente frattura	1,55	1,5	2,1	2
Familiarità	2,12	1,64	2,1	1,7
Fumo	1,63	1,15	1,4	1,15
Trattamento cortisonico	1,8	1,58	2,1	1,7
Artrite Reumatoide	1,42	1,28	1,7	1,4
Osteoporosi secondaria	1	1	1,7	1,4
Alcool	1,5	1,25	1,4	1,2

Tabella 10. Fattoriali di rischio DeFra

Fattori di rischio	Frattura di femore	Fratture cliniche
Storia familiare frattura femore	1,6	1,2
Fuma <10 sigarette	1,3	1
Fuma >10 sigarette	1.9	1.5
Cortisonici (>5 mg prednisone eq)*	4,5	4
Immunosoppressori e ipertiroidismo iatrogeno	1,3	1,3
Cortisonici <5 mg >2 mg prednisone eq	2	1,7
Alcol (>3 unità/dì)	1,5	1,2
Una pregressa frattura vertebrale o di femore	2,2	2,2
Più pregresse fratture vertebrali o di femore	4	4
Pregresse fratture non traumatiche (non femore o vertebre*)	1,4	1,4
Artrite reumatoide e altre connettiviti	1,3	1,2

* Prova di efficacia derivata da studi *post hoc* o da metanalisi

Scelta della terapia

Osteoporosi postmenopausale

Nelle tabelle seguenti vengono riportate le prove di efficacia dei farmaci (bifosfonati e altri, compresa la terapia ormonale sostitutiva) per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.

Tabella 11. Bifosfonati (per le formulazioni in commercio registrate per il trattamento dell'osteoporosi): prove di efficacia*

	Intervento farmacologico		Obiettivo terapeutico	
	BMD	Fratture vertebrali	Fratture vertebrali	Fratture femorali
Alendronato	I	I	I	I
Clodronato	I	I		
Etidronato	I			
Ibandronato	I	I*		
Risedronato	I	I	I	I
Zoledronato	I	I	I	I

* Prova di efficacia derivata da studi *post hoc* o da metanalisi

Tabella 12. Altre terapie: prove di efficacia

	Intervento farmacologico		Obiettivo terapeutico	
	BMD	Fratture vertebrali	Fratture vertebrali	Fratture femorali
Teriparatide	I	I	I	
PTH I-84	I	I		
Stronzio ranelato	I*	I	I	I**
Terapia ormonale sostitutiva***	I	I	I	I
Raloxifene	I	I		
Bazedoxifene	I	I		
Denosumab	I	I	I	I

* influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio

** prova derivata da studi *post hoc*

*** per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi

Osteoporosi maschile

Gli studi sul trattamento con bifosfonati e altri farmaci sono, ovviamente, più scarsi: nella tabella seguente vengono riportate le prove di efficacia.

Tabella 13. Terapie e livelli di prova d'efficacia

	Intervento farmacologico		Obiettivo terapeutico	
	BMD	Fratture vertebrali	Fratture vertebrali	Fratture femorali
Alendronato	I	II		
Risedronato	I	II		
Zoledronato	I			
Teriparatide	I	II		
Stronzio ranelato	I			

Osteoporosi indotta da corticosteroidi

La tabella seguente fornisce le prove di efficacia dei farmaci in uso; per una disamina più estesa dell'argomento si rimanda a pagina 177.

Tabella 14. Terapie e livelli di prova d'efficacia

	Intervento farmacologico		Obiettivo terapeutico	
	BMD	Fratture vertebrali	Fratture vertebrali	Fratture femorali
Alendronato	I	Ia		
Risedronato	I	Iab		
Clodronato	Ic	IIc		
Teriparatide	I	I		
Zoledronato	Id			

Linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi

Definizione

L'osteoporosi, con aumentato rischio di fratture rappresenta una seria complicanza della terapia con glucocorticoidi (GC).
Numerose prove cliniche e sperimentali hanno permesso di definire alcuni aspetti peculiari dell'osteoporosi indotta da GC (GIO):

- la riduzione di massa ossea (BMD) è particolarmente rapida (5-15%) all'inizio del trattamento, subisce un rallentamento dopo i primi 6 mesi ed è parzialmente reversibile alla sua interruzione;
- il rischio di fratture aumenta rapidamente nei primi mesi (dopo solo 3 mesi) di trattamento e appare ridursi alla sua sospensione;
- circa un terzo dei pazienti trattati con corticosteroidi sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di trattamento;
- sia l'osso corticale sia quello trabecolare sono interessati, ma il secondo è in genere più interessato del primo;
- la riduzione di BMD e l'aumentato rischio fratturativo sono correlabili alla dose e alla durata del trattamento: per la maggior parte delle linee guida la dose soglia di intervento è pari a 7,5 mg/dì di prednisone, ma un aumento del 20% del rischio di fratture è documentato anche per dosi di 2,5-5 mg/dì di prednisone (PDN) equivalente;
- anche la somministrazione nasale e inalatoria dei GC comporta riduzione della densità minerale ossea e questi pazienti hanno un aumentato rischio di frattura legato in parte alla patologia polmonare;
- alcune malattie per le quali vengono prescritti i GC, in particolare artropatie infiammatorie come l'artrite reumatoide e connettiviti come il LES e la sclerosi sistemica, aumentano il rischio di fratture, a causa del rilascio di citochine proinfiammatorie osteopenizzanti;
- le fratture si verificano con valori di BMD più alti di quelli che si riscontrano nell'osteoporosi postmenopausale, in conseguenza di alterazioni qualitative, specifiche della GIO (Compston 2011, Di Munno 2011, SIOMMMS 2012).

Raccomandazioni e valutazione dei pazienti che iniziano una terapia con GC per ≥3 mesi

Quesiti diagnostici e terapeutici fondamentali

Quali pazienti in trattamento con glucocorticoidi risultano a rischio aumentato di incorrere in fratture?

Quali sono i provvedimenti di prevenzione e terapeutici più opportuni da intraprendere in tali pazienti?
In ogni paziente che assuma GC a dosi ≥7,5 mg/dì di PDN o equivalente da >3 mesi o che inizia tale terapia per un periodo prevedibile ≥3 mesi, sono da mettere in atto valutazioni e raccomandazioni, per ognuna delle quali è indicata la forza della prova, di grado decrescente da A a C.

Tabella 1. Misure generali nella gestione della GIO, secondo le linee guida della IOF-ECTS del 2012 (e forza della raccomandazione)

Provvedimenti	Forza della raccomandazione
Riduzione della dose o sospensione dei GC quando possibile	C
Considerare scelte terapeutiche alternative alla somministrazione con GC	C
Consigliare una dieta ricca di calcio e vitamina D	C
Attività fisica regolare	C
Evitare fumo e alcol	C
Valutare rischio di cadute e fornire consigli adeguati	C

Tabella 2. Raccomandazioni e valutazione dei pazienti che iniziano terapia con GC a qualunque dose per ≥3 mesi

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Attività fisica sotto carico	C
Cessazione del fumo	C
Evitare un eccessivo apporto di alcol (>2 unità/dì)	C
Consigli nutrizionali sull'apporto di calcio e di vitamina D	C
Valutazione del rischio di caduta	C
DXA (vertebrale e femorale) basale e almeno ogni 18 mesi, quando possibile	C
Livelli sierici di 25(OH)D basali e ogni 6-12 mesi, se necessario	C
Valutazione delle fratture da fragilità prevalenti	C
Eventuale Rx della colonna o valutazione delle fratture vertebrali nei soggetti che iniziano o sono già in trattamento con PDN ≥5 mg/dì o equivalenti, quando se ne sospetti la presenza	C
Apporto di calcio (supplementi più apporto alimentare) 1.200-1.500 mg/dì per qualunque dose e durata dei GC	A
Supplementazione con vitamina D (800-1.000 UI/dì) per qualunque dose e durata dei GC	A

Tabella 3. Parametri che pongono indicazioni di trattamento protettivo per l'osso in donne in post-menopausa e uomini ≥50 anni

- Età ≥70 anni
- Precedente frattura da fragilità durante terapia con GC
- Alte dosi di GC, a seconda delle dosi giornaliere e della presenza o assenza di altri fattori di rischio clinici
- BMD *T-score* ≤-1,5

Tabella 4. Fattori clinici che aumentano il rischio individuale di fratture

- Basso indice di massa corporea (BMI <19)
- Familiarità per fratture, in particolare di femore
- Fumo in atto, in particolare >10 sigarette/dì
- ≥3 unità alcoliche al giorno
- Alte dosi giornaliere di GC
- Alta dose cumulativa di GC
- Utilizzo di GC ev in bolo
- Riduzione significativa della BMD vertebrale

Supplementazione con calcio e vitamina D

In riferimento alla tabella 1, va sottolineata l'importanza della supplementazione con calcio (che dovrebbe derivare preferibilmente dall'alimentazione) e vitamina D, entrambe raccomandazioni di grado A. La supplementazione con 1.000 mg/dì di calcio e 500 UI di vitamina D è in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea da GC (**livello di prova Ib**). La supplementazione del solo calcio e non di vitamina D non previene la perdita di osso (Lekamwasam 2012).
In particolare, è da sottolineare l'importanza della supplementazione con vitamina D per la larga prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione in generale e più specificamente nei pazienti con malattie reumatiche, per gli effetti muscolo-scheletrici e per gli effetti sul sistema immune che si stanno sempre meglio evidenziando (Hewison 2010, Souberbielle 2010).
Come sottolineato nelle linee guida della SIOMMMS su "Prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo" (Adami 2011), i livelli sierici di 25(OH)D considerati sufficienti sono compresi fra 50 e 75 nmol/L, ma sarebbero auspicabili, per l'interferenza dei GC con il metabolismo della vitamina D, valori ≥75 nmol/L. Per ciò che concerne la supplementazione giornaliera indicata nella tabella 4, le unità di colecalciferolo dovranno essere modulate individualmente, anche ricorrendo a dosi elevate iniziali, al fine di ottenere e mantenere concentrazioni sieriche di 25(OH)D almeno sufficienti; il colecalciferolo è preferibile ai metaboliti idrossilati, che non presentano vantaggi aggiuntivi e possono inoltre aumentare il rischio di ipercalciuria, che rappresenta già di per sé un effetto metabolico dei GC.

Tabella 5. Stadi della malattia renale cronica (CKD)

Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D(UI)	Dose giornaliera di mantenimento(UI)
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

Prevenzione e trattamento della GIO

Allo stato attuale, la Nota AIFA 79 (vedi la tabella 6) per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture nell'osteoporosi da glicocorticoidi regola l'utilizzo e la rimborsabilità da parte del SSN dei farmaci previsti, tutti raccomandati in associazione con calcio e vitamina D.
Manca fra i farmaci della Nota 79 lo zoledronato, approvato da parte dell'AIFA nella GIO per "… trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glicocorticoidi in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di frattura" (Supplemento n. 20 della G.U. del 30/08/2010); il farmaco, che è utilizzabile solo in ambito ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (fascia H), non può essere infatti regolamentato da alcuna nota. Nella tabella VII è indicato il livello di prove di efficacia dei farmaci della Nota 79, con specifico riferimento al loro impiego nella GIO.

Bisfosfonati

I risultati di studi randomizzati e controllati indicano che alendronato, risedronato e acido zoledronico sono efficaci sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glicocorticoidi (**livello di prova Ia**). Pur in mancanza di studi dimensionati per evidenziare un effetto di prevenzione delle fratture, questo tipo di efficacia si può evincere da analisi o meta-analisi

Tabella 6. Nota 79 (G.U.del 15/06/2011)

- Acido alendronico, risedronico, alendronico+vitD3: soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > di 3 mesi con dosi >5 mg/dì di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi.
- Teriparatide: soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi >5 mg/dì di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.
- La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabili di ulteriori 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati universitari o delle Aziende sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano.

Tabella 7. Livello di prova dei farmaci della Nota 79 usati nella gestione della GIO secondo le linee guida della IOF-ECTS del 2012

Farmaco	Obiettivo terapeutico			
	BMD lombare	BMD lombare	Fratture vertebrali	Fratture non vertebrali
Alendronato	A	A	B[c]	nav
Etidronato	A	A	A[c]	nav
Risedronato	A	A	A[c]	nav
Acido zoledronico	A[a]	A[a]	nav	nav
Teriparatide	A[a]	A[a]	A[a,c]	nav

nav: non adeguatamente valutato
a: studio di comparazione
b: dati inconsistenti
c: non obbiettivo primario

post-hoc (**livello di prova II**). Nei casi selezionati, la terapia con bisfosfonati è sicuramente da raccomandare (**racc. A**).

Teriparatide

In uno studio di confronto con alendronato, teriparatide è risultata più efficace in termini di variazioni densitometriche (*end-point* primario), ma anche di incidenza di nuove fratture vertebrali (*end-point* secondario). Sulla base di questo studio, teriparatide è indicata per il trattamento dell'osteoporosi cortisonica. Il farmaco è prescrivibile a carico del SSN in Nota 79 per pazienti con due fratture vertebrali moderate o una grave.
E' auspicabile che la Nota 79 venga modificata, dal momento che, recentemente, in un'ottica sia di conveniente profilo rischio/beneficio individuale sia di costo/efficacia di un trattamento, si sono resi disponibili algoritmi che valutano il rischio di fratture (e quindi la necessità di un trattamento) nel medio periodo (10 anni) piuttosto che il rischio relativo. Sia nell'algoritmo FRAX, per il calcolo della probabilità di incorrere in una frattura nell'arco di 10 anni, approvato dall'OMS (WHO 2008, Kanis 2009) che nell'algoritmo DeFRA (derivato del FRAX), elaborato da uno *steering committee* italiano (Adami 2010), fra le variabili per la valutazione del gradiente di rischio sono inclusi i GC e si stanno elaborando modifiche in questi algoritmi per individuare più specificamente l'impatto dei GC sul rischio fratturativo in rapporto a dose, modalità e durata del trattamento (Kanis 2011, Leib 2011).
Anche le recenti raccomandazioni dell'American College of Rheumatology (ACR) per la prevenzione e il trattamento della GIO (Grossman 2010) hanno incluso l'algoritmo FRAX per individuare pazienti a basso, medio e elevato rischio di frattura e quindi deciderne il trattamento.

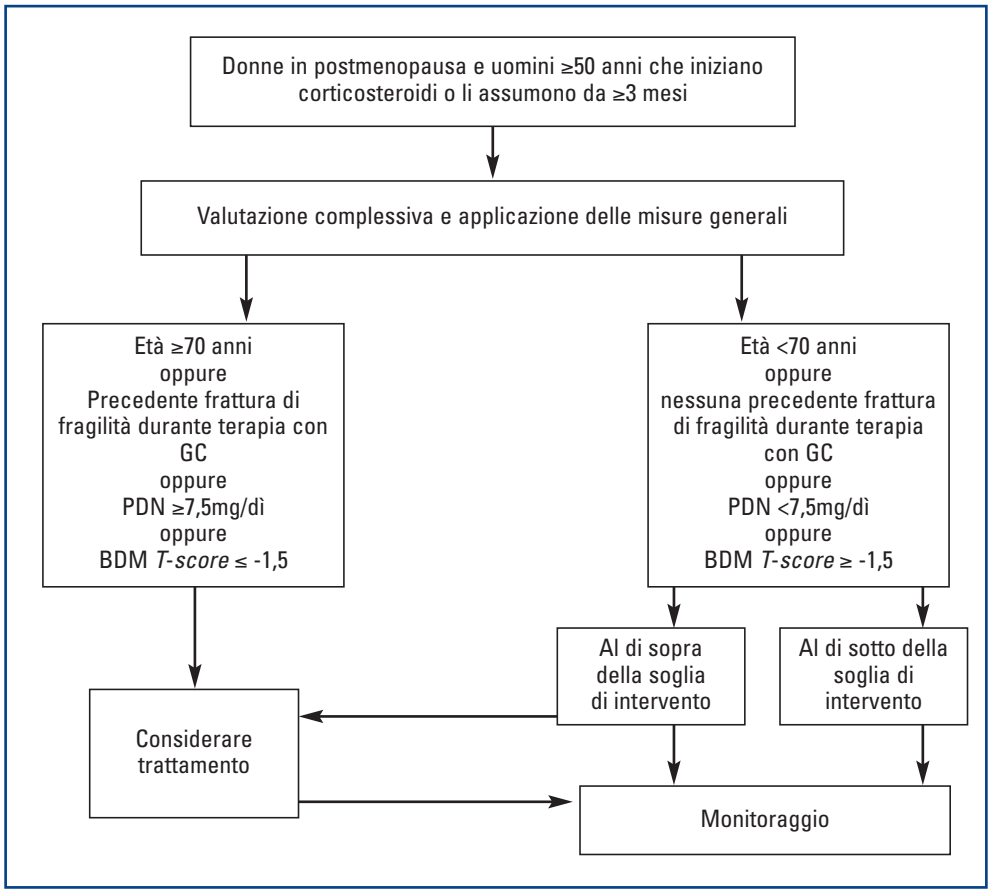
Terapia ormonale sostitutiva (TOS)

Numerosi studi clinici di piccole dimensioni hanno mostrato che la terapia ormonale sostitutiva è in grado, in donne postmenopausali sottoposte a trattamento con GC, di prevenire la perdita d'osso (**livello di prova Ib**). Pur in mancanza di studi controllati sull'incidenza di fratture, appare ragionevole prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva specifica sia nella donna che nell'uomo con ipogonadismo (**racc. A**).

Altre terapie

Alcuni studi clinici di piccole dimensioni analizzano l'uso di calcitonina e steroidi anabolizzanti: le prove di efficacia sono insufficienti anche per la prevenzione della perdita di massa ossea. Talvolta, gli steroidi anabolizzanti sono utilizzati per l'effetto che hanno anche sulla massa muscolare.

Figura 1. Algoritmo per la gestione della GIO nelle donne in post-menopausa e negli uomini ≥ 50 anni, secondo le linee guida della IOF-ECTS del 2012



Prevenzione e trattamento della GIO negli uomini con età <50 anni e nelle donne in età premenopausale a elevato rischio di frattura

Questo aspetto importante, specialmente nelle malattie di interesse reumatologico (LES e altre connettiviti, AR) nell'ambito quelle quali i GC sono spesso necessariamente prescritti anche per lungo tempo e a dosaggi elevati, che colpiscono donne e uomini giovani e in età fertile, non è contemplato nella Nota 79 (Di Munno 2012) ed è ancora controverso nelle recenti raccomandazioni, incluse quelle dell'ACR e nella revisione di tali raccomandazioni da parte di un *committee* di clinici selezionati dall'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) (Hansen 2011). In questi pazienti mancano prove sul reale impatto dei GC sulla riduzione della BMD e sul rischio fratturativo (che sembrerebbe, almeno nel breve termine, minore di quello dei pazienti con età più avanzata o in post-menopausa) (Humagai 2005, Cohen 2008); a questi aspetti si aggiungono perplessità sul profilo rischi/benefici dei trattamenti disponibili, in particolare dei bisfosfonati, soprattutto quelli a più lunga emivita; inoltre, né il FRAX né il DeFRA sono applicabili a pazienti giovani. La figura 2 (a pag. 174) rappresenta l'algoritmo proposto nelle raccomandazioni dell'ACR, che limita comunque il trattamento solo a pazienti con fratture prevalenti e pertanto a elevato rischio di ulteriori fratture. In questo algoritmo, in riferimento a donne giovani e in potenziale gravidanza, si potrebbe considerare in futuro, in alternativa a teriparatide già prevista, l'uso di denosumab, l'anticorpo monoclonale anti-RANKL recentemente approvato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (Bridgeman 2011), che è caratterizzato da una breve emivita (Reid 2010, Brown 2011); questo aspetto potrebbe essere particolarmente vantaggioso, non solo in relazione alla giovane età e alle potenzialità procreative di tali pazienti, ma anche in relazione alla possibilità di poter interrompere la terapia con GC, con conseguente possibile recupero della BMD e riduzione del rischio fratturativo. Non sono disponibili al momento studi controllati sull'impiego di denosumab nella GIO, ma, nell'ambito di pazienti con AR, il farmaco ha dimostrato comparabile efficacia anche in quelli trattati con GC (Dore 2010); è importante, comunque, sottolineare che questi trattamenti sono per il momento tutti *off label* per il SSN italiano.

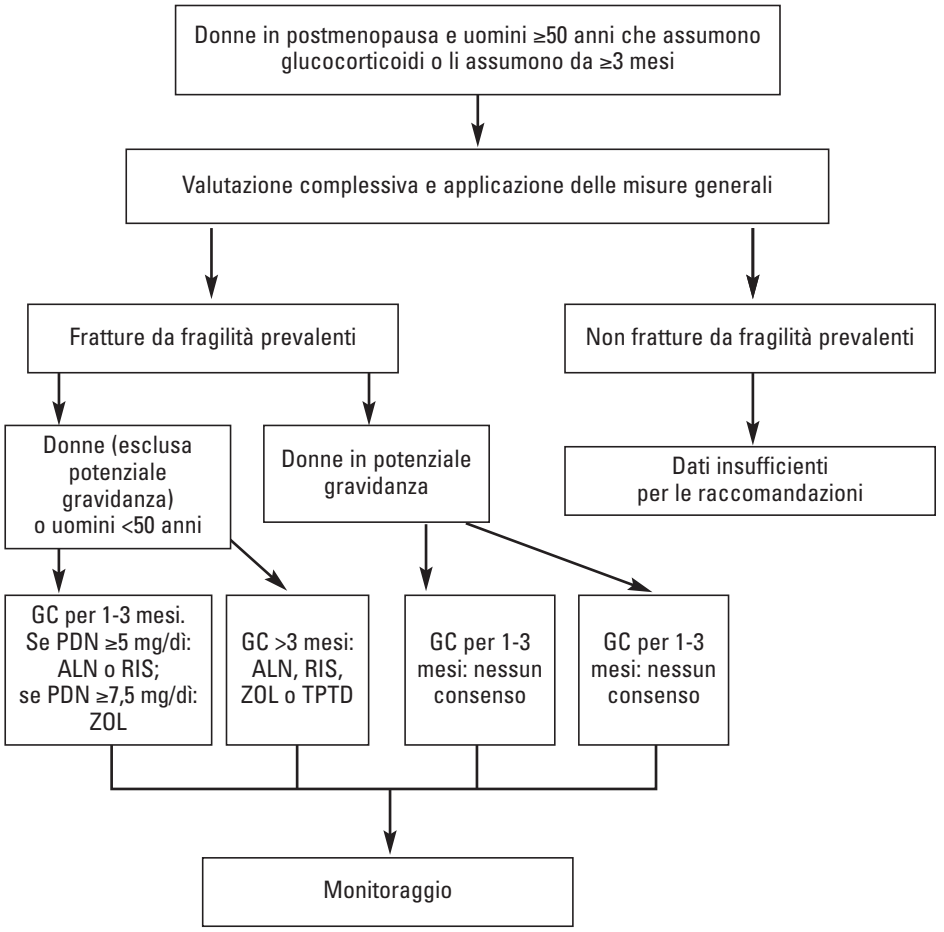
Monitoraggio della GIO

La tabella 8 mostra le raccomandazioni sul *follow-up* riguardanti i pazienti affetti da GIO in trattamento.

Tabella 8. Raccomandazioni in merito alla GIO

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Verifica dell'aderenza alla terapia, inclusa la supplementazione di calcio e vitamina D, a ogni visita	C
Misurazione della BMD a intervalli appropriati	C
Misurazione dell'altezza annuale (perdita di altezza significativa: >2 cm)	C
Valutazione di fratture vertebrali con RX o DXA in caso di sospetta frattura	C
Misurazione di PINP (procollagen type I N-terminal propeptide) sierico dopo 3 mesi dall'inizio di terapia con teriparatide	C

Figura 2. Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento di donne in pre-menopausa e uomini con età <50 anni che iniziano o sono già in terapia con GC, secondo le linee guida della IOF-ECTS del 2012



Legenda: ALN: alendronato, RIS: risedronato, ZOL: zoledronato, TPTD: teriparatide, PDN: prednisone.

Raccomandazioni finali, diagnostiche e terapeutiche

Sebbene oramai la GIO sia ben conosciuta, rimane tuttora sotto diagnosticata e sotto trattata. La GIO ha caratteristiche distintive, in particolare per la rapidità della perdita di massa ossea e dell'aumento del rischio di fratture che segue l'inizio della terapia con GC (dopo 3 mesi).
Gli interventi di prevenzione e di trattamento sono raccomandati in ogni paziente che assume GC a dosi ≥5 mg/dì di PDN o equivalente da >3 mesi o che inizia tale terapia per un periodo prevedibile ≥3 mesi.

I dati sul trattamento della GIO negli uomini con età <50 anni e nelle donne in età premenopausale sono ancora scarsi e non supportati da prove di letteratura. Sono comunque consigliate in tutti un corretto stile di vita, un'adeguata supplementazione con calcio e vitamina D e, nelle donne in età fertile, la pianificazione della gravidanza. Il trattamento farmacologico (bisfosfonati, teriparatide) è consigliabile solo nei pazienti a elevato rischio fratturativo (fratture preesistenti, GC a dosaggi elevati, altri fattori di rischio clinici).
Gli interventi preventivi e terapeutici si identificano in: stile di vita adeguato (attività fisica, cessazione del fumo, consumo di alcol <2 unità/dì, riduzione del rischio di cadute), supplementazione di calcio e vitamina D, terapie anti-riassorbitive con bisfosfonati (alendronato, risedronato, zoledronato) o terapia anabolica (teriparatide).

Bibliografia

Adami S et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 561-70.

Adami S et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo 2011; 63: 147.

Cohen A et al Treatment of premenopausal women with low bone mineral density. Curr Osteoporos Rep 2008; 6: 39-46.

Bridgeman Mbt al. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. Clin Ther 2011; 33: 1547-59.

Brown JP et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. J Bone Miner Res 2011; 26: 2737-44.

Compston J. Clinical question: What is the best approach to managing glucocorticoid-induced osteoporosis? Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74: 547-50.

Di Munno O et al. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nella realtà italiana e in quella internazionale. Reumatismo 2011; 63: 67-79.

Di Munno O et al. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nei soggetti giovani e nelle donne in età fertile. Syllabus 2012:disponibile in www.siommms.it

Dore RK et al. Denosumab RA Study Group. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis 2010; 69: 872-75.

Grossman Jmet al American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 1515-26.

Hansen KE et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 2011; 26: 1989-96.

Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 365-79.

Kanis JA et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009; 44: 734-43.

Kanis JA et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22: 809-16.

Kumagai S et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. J Rheumatol 2005; 32: 863-69.

Leib ES et al. FRAX(®) Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). J Clin Densitom 2011; 14: 212-19.

Lekamwasam S et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int 2012; 23: 2257-76.

Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi SIOMMMS 2012.

Reid IR et al. Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res 2010; 25: 2256-65.

Souberbielle JC et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev 2010; 9: 709-15.

World Health Organization 2008 FRAX Who Fracture Risk Assessment Tool: Available at www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm. Accessed May 5, 2008.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteomielite

Definizione

L'osteomielite è il processo infiammatorio del tessuto osseo, nella maggior parte dei casi dovuto a un'infezione, che porta alla sua distruzione.

Patogenesi

L'osteomielite, in base al meccanismo patogenetico di trasmissione del germe patogeno all'osso, può essere di origine ematogena o traumatica; quest'ultima (80% dei casi) è una forma acuta da inoculazione diretta del germe, che precede il processo di osteonecrosi.
La forma ematogena (20% dei casi) è, invece, prevalente nei bambini e negli adulti non immunocompetenti, in conseguenza di un'infezione (per lo più stafilococcica) che solitamente colpisce le metafisi di accrescimento, vista la loro maggior vascolarizzazione.
Dal punto di vista temporale, è possibile distinguere forme acute e forme croniche di osteomielite. Si distinguono, inoltre, forme isolate e forme a interessamento di molteplici zone ossee, quali il midollo, la corticale, il periostio e i circostanti tessuti molli.
Sono fattori di rischio di osteomielite:
- interventi chirurgici;
- diabete (un'ulcera diabetica maggiore di 2 cm^2 è predittiva di osteomielite);
- ulcere;
- trauma, specie con frattura esposta;
- abuso di droghe endovena;
- immunosoppressione;
- anemia falciforme;
- micro e macrovasculopatia;
- insufficienza vascolare cronica.

Sono fattori predisponenti l'osteomielite:
- disseminazione batterica ematica da focolaio extra-osseo;
- inoculazione dall'esterno da frattura esposta;
- passaggio diretto da infezione dei tessuti molli adiacenti.

Eziologia

Lo stafilococco aureo e gli stafilococchi coagulasi negativi sono i patogeni maggiormente isolati, in più del 50% dei casi.

Streptococcus spp, Enterococcus spp, Pseudomonas spp, Enterobacter spp, Proteus spp, E. coli, Serratia spp e anaerobi sono rintracciabili in più del 25% dei casi.
Mycobacterium spp, Candida spp, Aspergillus spp, Mycoplasma spp, Tropherima whipplei, Brucella spp, Salmonella spp, Actinomyces spp sono patogeni rari, presenti specialmente in zone dove sono endemici o in pazienti immunodepressi.
In età pediatrica è possibile, inoltre, diagnosticare una rara forma di osteomielite multifocale cronica ricorrente (CRMO), caratterizzata da andamento subacuto/cronico, assenza di infezione o predisposizione, con localizzazione non tipica (sterno-claveare, sternocostale) e pustolosi palmo-plantare.

Clinica

I sintomi possono differire a seconda dell'eziologia e del soggetto affetto. In chi abusa di sostanze per via venosa, per esempio, lo sviluppo tende a essere insidioso, come negli anziani. Nello sviluppo acuto la sintomatologia si instaura in alcuni giorni, in quello subacuto in settimane e, per quello cronico, sono necessari mesi o addirittura anni.
Da un punto di vista sistemico, il paziente presenta una ampia varietà di sintomi, spesso non specifici come brividi, eritema, febbre, fatica, irritabilità, letargia e malessere.
Localmente, invece, è possibile sia presente un punto di dolorabilità e di gonfiore in corrispondenza dell'osso affetto o di una fistola drenata; la maggior parte dei pazienti presenta comunque soltanto una vaga dolorabilità. Col cronicizzarsi della condizione è invece tipico un dolore intenso e profondo, ciclico a *poussée*, accompagnato da febbre.
L'osteomielite acuta tende a manifestarsi con i sintomi propri di un'infezione acuta: dolore, febbre, tumefazione locale, compromissione funzionale locale e generale.
In caso invece di cronicità della condizione, si osserva la presenza saltuaria o ciclica o permanente di fistole con secrezione purulenta, distrofia e discromia cutanea. Il dolore locale è gravativo saltuario o permanente, spesso pulsante; vi sono una tumefazione dura e febbre di scarsa entità. Tale sintomatologia si alterna a periodi di completo benessere, ma, col tempo, si può arrivare a una deformazione ossea importante.

Stadiazione anatomo-patologica

- stadio 1: osteomielite midollare. L'infezione interessa esclusivamente la cavità midollare di un segmento osseo.
- stadio 2: osteomielite superficiale. La necrosi ossea è estesa a una frazione della corticale ossea e non raggiunge lo spazio midollare. Frequentemente le condizioni cutanee sono molto compromesse, non vi sono fistole, ma vi sono estese esposizioni di tessuto osseo (più correttamente, si dovrebbe parlare di osteite).
- stadio 3: osteomielite localizzata. Il focolaio osteomielitico è localizzato nello spazio midollare e interessa una parte della corticale per tutto il suo spessore. Frequente la presenza di fistole.
- stadio 4: osteomielite diffusa. Analogo al 3 ma più esteso e grave. Vi possono essere più fistole, pseudoartrosi con modesta o grave perdita di sostanza ossea. Nello stadio 4 sono comprese le protesi infette.

Diagnosi

Anamnesi: è importante raccogliere i sintomi sistemici e locali, l'eventuale storia di traumi e le comorbilità.

Esami di laboratorio

Gli indici di flogosi tendono a essere solitamente elevanti, con una bassa specificità; una forte leucocitosi è tipica delle forme acute, mentre nelle forme croniche è raro che superi le 15.000 cell/mm^3; il dosaggio ematico di calcemia, fosfatemia e fosfatasi alcalina sono nella norma e questo consente la diagnostica differenziale nei confronti di forme metastatiche e di malattie metaboliche dell'osso. Utile è l'emocoltura, che risulta positiva prevalentemente nelle forme ematogene (20-50% dei casi). Se le lesioni fistolizzano all'esterno, potrebbe essere utile fare un tampone della secrezione per l'esame colturale, che se solo nel 22% dei casi, però, rivela correttamente il patogeno. In caso di mancata fistolizzazione si può comunque ricorrere al prelievo transcutaneo o tramite biopsia aperta di campioni per esame colturale diretto o per osservazione microscopica diretta.

Esame istopatologico: mostra frammentazione ossea o necrosi, con associata infiltrazione leucocitaria o altre cellule infiammatorie; tramite le colorazioni specifiche sarà poi possibile rivelare la presenza di microorganismi.

Rx: generalmente negativa nelle prime 2-3 settimane, dopo le quali è possibile il riscontro di modificazioni strutturali indicative di danno osseo.

Tomografia computerizzata: ottiene una buona definizione della distruzione della corticale ossea, della reazione periostale e delle alterazioni dei tessuti molli. E' la migliore metodica per evidenziare piccole quantità di gas all'interno del canale midollare, erosioni corticali e piccoli corpi estranei. La maggiore limitazione è la creazione di artefatti in presenza di dispositivi ortopedici. La TC è la tecnica di scelta quando non è disponibile la RMN.

Risonanza magnetica (RM) è la tecnica di *imaging* di scelta per la diagnosi di osteomielite: è in grado di evidenziare l'osteomielite a 3-5 giorni dalla sua insorgenza con un'ottima risoluzione di immagine e capacità di distinzione tra ossa e tessuti molli.

Scintigrafia trifasica con tecnezio 99 metastabile: è un eccellente strumento diagnostico ancora prima che appaiano le modificazioni radiografiche; nel secondo stadio consente di osservare la cellulite, mentre nel terzo evidenzia la captazione ossea. Ha una sensibilità del 94% e una specificità del 95% nei soggetti con RX nella norma. La specificità diminuisce drasticamente in caso di precedente trattamento chirurgico o impianto protesico.

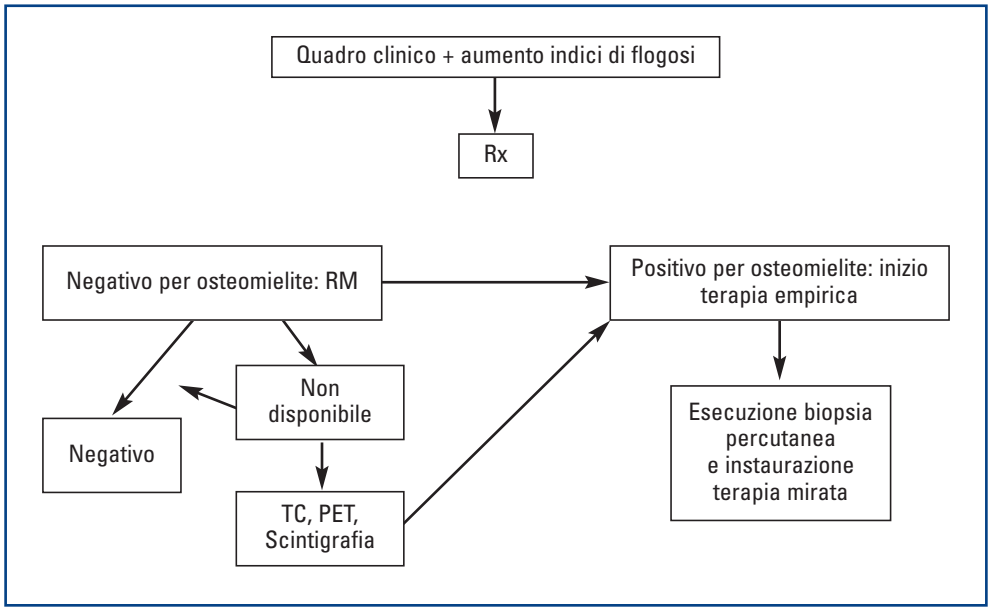
PET, scintigrafia con gallio e scintigrafia con globuli bianchi marcati: queste tecniche, come la precedente, hanno il vantaggio di non risentire della presenza di dispositivi esterni e di non ri-

chiedere sedazione in pazienti claustrofobici; hanno però lo svantaggio di avere una limitata risoluzione e di poter dare numerosi falsi positivi per traumi o interventi chirurgici recenti, patologie ossee degenerative, neoplasie e malattia di Paget. Inoltre, possono comparire vari falsi negativi dovuti a una ridotta perfusione della zona interessata, come avviene nei pazienti vasculopatici.

Terapia

In caso di osteomielite acuta confermata istologicamente con biopsia e con successiva identificazione del patogeno, sarà opportuno eseguire un'antibioticoterapia mirata.
In caso di mancata risoluzione del quadro, sarà necessario eseguire lo svuotamento chirurgico con drenaggio della cavità ascessuale e suo lavaggio continuo post operatorio con antisettici, associato ad antibioticoterapia post-operatoria mirata per 4-8 settimane. La categoria dei betalattamici è frequentemente utilizzata, con l'utilizzo di penicilline resistenti alle penicillinasi (meticillina, nafcillina) e le penicilline semisintetiche (dicloxacillina, flucoxacillina, oxacillina) (**livello di prova II**). Sono invece controversi i dati riguardo alla penetrazione delle cefalosporine nel tessuto osseo, mentre i fluorochinolonici mostrano un'alta concentrazione sia sierica sia nel tessuto osseo dopo la somministrazione orale (**livello di prova II**). Buona efficacia hanno la rifampicina in associazione con altri antibiotici (**livello di prova III**) e l'acido fusidico, soprattutto per le forme di osteomielite cronica. Le forme nosocomiali da germi meticillino-resistenti richiedono, invece, una terapia a lungo termine a base di glicopeptidi endovena, quali la vancomicina, la teicoplanina (**livello di prova II**). Infine, l'associazione quinupristin-dalfopristin, il linezolid e la daptomicina sono

Figura 1. Percorso diagnostico



le opzioni terapeutiche più recenti. Inoltre utile è anche l'associazione dell'ossigenoterapia iperbarica, soprattutto nelle forme refrattarie.
Per l'osteomielite cronica è sicuramente indicata l'ossigenoterapia iperbarica, che potenzia l'efficacia di vari gruppi di antibiotici, soprattutto in caso di soggetti anziani e a rischio chirurgico. In caso di fallimento della terapia medica, è necessario ricorrere alla terapia chirurgica, con un approccio variabile in base alla stadiazione anatomo-patologica.
In caso di osteomielite cronica di stadio I, è opportuno eseguire pulizia dello spazio midollare ed eventuale contro-apertura del canale midollare, con prelievo per antibiogramma e successiva antibioticoterapia mirata, associata a lavaggio continuo della cavità e terapia iperbarica nel post-operatorio.
Nello stadio II e III è opportuno eseguire la pulizia chirurgica dei tessuti ossei necrotici e dei tessuti atrofici infetti, valutando anche l'opportunità della chirurgia plastica di supporto. Analogamente, anche per lo stadio IV è necessario eseguire i medesimi interventi con l'eventuale opzione dei fissatori esterni da utilizzare in caso di una pseudoartrosi infetta.

Bibliografia

Belthur MV et al. Pathologic fractures in children with acute staphylococcus aureus osteomyelitis. J Bone Joint Surg Am 2012; 94: 34-42.

Beronius M et al. Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95. Scand J Infect Dis 2001; 33: 527-32.

Böhm E et al. What's new in exogenous osteomyelitis? Pathol Res Prac 1992; 188: 254-58.

Calhoun JH et al. Adult osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 765-86.

Cierny G et al. A clinical staging system for adult osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 2003; 414: 7-24.

Chihara S et al. Osteomyelitis. Dis Mon 2010; 56: 5-31.

Concia E et al. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. Nucl Med Commun 2006; 27: 645-60.

Digby JM et al. Pyogenic non-tuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg Br 1979; 61: 47-55.

Esposito S et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. Infection 2009; 37: 478-96.

Laughlin RT et al. Calcaneal osteomyelitis caused by nail puncture wounds. Foot Ankle Int 1997; 18: 575-77.

Mader JT et al. Adult post traumatic osteomyelitis of the tibia. Clin Orthop Relat Res 1999; 360: 14-21.

Ramesh SI et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review. American Journal of Radiology 2011, 24: S73-86.

Rao N et al. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. Plast Reconstr Surg 2011; 127: S177-187.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'osteonecrosi

Definizione

L'osteonecrosi è una patologia conseguente a un'alterazione della vascolarizzazione a livello osseo e consiste nella necrosi sia del tessuto mineralizzato osseo sia del midollo osseo emopoietico.
Se ne riconoscono due forme: la forma traumatica (quella più comune) e la forma atraumatica.

Epidemiologia

Gli uomini sono più colpiti delle donne con un rapporto maschio/femmina tra 3:1 e 4:1.
La presentazione traumatica è la più frequente, soprattutto nella popolazione anziana, manifestandosi nel 10% delle fratture non scomposte e nel 15-30% delle fratture scomposte della testa del femore, nel 10% delle lussazioni di anca, nel 34% delle fratture in 3 parti della spalla e nel 90% delle fratture in 4 parti della spalla. Nei soggetti sotto i 65 anni è molto più comune la forma atraumatica, in associazione ai fattori di rischio indicati nella tabella 1 a pag. 183. Fa eccezione l'osteonecrosi spontanea del ginocchio, rara, maggiormente frequente negli anziani.

Patogenesi

La forma traumatica è direttamente dovuta alla alterazione vascolare subita durante il trauma. La necrosi del midollo osseo avviene dopo 6-12 ore, mentre la necrosi ossea diventa palese dopo alcuni giorni.
Le ipotesi patogenetiche della forma atraumatica sono varie. Tutte prendono in considerazione una sofferenza vascolare, che porta in ultima istanza a micro infarti ossei multipli. Una delle tesi più comuni, che riguarda l'osteonecrosi associata alla terapia steroidea, all'alcool e alla dislipidemia, ipotizza un'ipertrofia degli adipociti del midollo osseo, che porta a un incremento della pressione intramidollare e a un successivo collasso vascolare. Questa tesi è supportata anche dall'epidemiologia della forma atraumatica, essendo maggiormente presente nei soggetti di età inferiore ai 65 anni: è infatti noto che negli gli anziani vi sia una fisiologica riduzione del tessuto adiposo e quindi una meno probabile tendenza all'ipertrofia di tale tessuto. Tutte le altre possibili eziologie hanno meccanismo patogenetico intravascolare. Infatti, sia l'embolizzazione (grassa e gassosa), sia la falcizzazione delle emazie, sia la trombosi locale portano a ostruzione vascolare endovasale.

Clinica

Le manifestazioni cliniche variano rispetto alla localizzazione e all'eziopatogenesi determinante;

Tabella 1. Fattori di rischio non traumatici

- Iatrogena
  - corticosteroidi
  - bisfosfonati
- Alcolismo
- Anemia falciforme
- Malattia di Gaucher
- LES
- Coagulopatie
- Dislipidemia
- Trapianto d'organo
- Tiroidopatie
- Malattia di cassoni (disbarismo)
- Insufficienza renale cronica

i segni e i sintomi sono, nella maggior parte dei casi, aspecifici e buona parte dei soggetti è inizialmente asintomatica. In molti dei casi in cui i pazienti riferiscono dolore, questo può anticipare l'alterazione radiografica di alcune settimane o addirittura mesi.
La sede maggiormente colpita è la testa del femore. Altre sedi frequentemente coinvolte sono il ginocchio e la testa omerale, mentre sedi anatomiche quali il semilunare, l'astragalo, il calcagno e, in generale, le ossa della mano e del piede, sono coinvolte in misura minore.

Sintomatologia caratteristica per sede

Testa del femore

Il dolore è profondo e pulsante, localizzato all'inguine, in alcuni casi interessante anche gluteo, porzione anteromediale della coscia e ginocchio; tale dolore peggiora con il carico e può presentarsi anche durante il sonno. Nelle fasi avanzate, può essere osservabile un accorciamento dell'arto, con zoppia e difficoltà alla deambulazione; altrimenti è possibile una limitazione dell'ampiezza del movimento, specialmente nella flessione, nell'abduzione e nella rotazione interna, con un distinto rumore tipo click suscitato dalla rotazione esterna dell'anca flessa abdotta, particolarmente quando ci si muove dalla posizione seduta.

Ginocchio

Il dolore insorge solitamente in maniera acuta e spontanea, localizzato principalmente nella porzione mediale dell'articolazione, associato a dolorabilità sul condilo femorale mediale; la sintomatologia è aggravata dal carico ed è avvertibile durante il sonno.
In caso di presentazione secondaria il dolore è difficilmente localizzabile, con esordio insidioso. In entrambi i casi i ROM sono limitati dal dolore.

Spalla

Il dolore è intenso e difficilmente localizzabile e, per questo, spesso misconosciuto; è presente durante la notte e il riposo, ma aumenta con l'attività e solitamente si irradia alla tuberosità deltoidea. I ROM sono mantenuti nelle fasi iniziali e poi si riducono e possono esserci scrosci e un blocco articolare che limita soprattutto la mobilizzazione attiva.

Polso

Il dolore e profondo che si incrementa nel movimento. Spesso è osservabile tumefazione articolare e vi è riduzione dei ROM.

Diagnosi: indagini strumentali

Radiografia convenzionale

L'indagine fondamentale di 1° livello è l'esame radiografico e, a seconda della progressione di malattia, si possono osservare reperti differenti:

- fase preradiologica
  - nessuna alterazione
  - osteopenia localizzata
  - presenza di aree di sclerosi ossea
  - fase riparativa
  - demineralizzazione evidente
  - irregolarità ossee o franco riassorbimento
  - sclerosi irregolari
  - zone di osteopenia alternate a zone di sclerosi
- fase del collasso precoce
  - piccole cisti ossee
  - presenza di aree di frattura sottocorticali (segno della mezza luna)
  - corticale ossea dissecata dall'osso sottostante, ma non dalla cartilagine (segno del guscio d'uovo)
  - iniziale collasso osseo
- fase degenerativa
  - completo sovvertimento anatomico, con depressione della superficie ossea
  - riduzione della rima articolare
  - presenza di grossolani osteofiti
  - presenza di cisti sottocondrali
  - presenza di addensamenti ossei in articolazione

Risonanza magnetica

La tecnica diagnostica principale per la diagnosi di osteonecrosi è la risonanza magnetica (RM).

La RM ha una sensibilità e una specificità del 98%, maggiore rispetto a tutte le altre tecniche, ed è in grado di evidenziare le alterazioni nella loro fase precoce.
Quest'indagine è ideale in caso di importante sospetto clinico, ma con RX normale. E', inoltre, raccomandata in caso di interessamento bilaterale e di alterazione monolaterale all'RX. Con questa tecnica si osservano l'edema osseo, le alterazioni dei tessuti molli periarticolari, le alterazioni cartilaginee, le fratture sottocondrali e le irregolarità ossee.
Le immagini pesate su sequenze T1, nella maggior parte dei casi, mostrano i profili degli spazi midollari in seguito alla somministrazione di mezzo di contrasto. Usando le sequenze T2 si osserva invece l'associazione di un'area iperintensa con una ipointensa, definita come "doppia linea", considerata specifica di osteonecrosi e descritta nel 50-80% dei casi. Tale reperto sembra originare dall'incrementato contenuto di liquido, sia intravascolare che negli spazi interstiziali; segnale iperintenso è visibile anche in caso di versamento articolare, presente soprattutto dopo il collasso osseo.
Per una maggiore definizione dell'immagine, si può utilizzare una sequenza a soppressione del grasso, detta STIR. Con questa metodica, l'edema si presenta iperintenso e facilmente riconoscibile, riducendo le possibilità di avere falsi positivi.

Tomografia computerizzata e medicina nucleare

La tomografia computerizzata (TC) e le altre tecniche di *imaging* vengono utilizzate se la RM non è disponibile. La TC, in particolar modo, ha una maggiore sensibilità e specificità per le alterazioni anatomiche ossee rispetto alla RM, mostrando sclerosi precoce della parte centrale della testa femorale e consentendo una migliore definizione dell'area interessata.
La scintigrafia con tecnezio-99 metilen-bisfosfonato può evidenziare l'osteonecrosi, dimostrando un incremento della captazione dovuto sia alla neoformazione ossea sia all'attività metabolica attorno all'area necrotica. Tale metodica ha però alcune limitazioni: è di scarsa utilità nelle forme bilaterali, essendo una metodica comparativa; non è sensibile negli stadi precoci e, inoltre, sono possibili casi di falsi positivi dovuti a captazione per alterazione infiammatoria o neoplastica.

Stadiazione

E' stata realizzata dall'International Association on Bone Circulation and Bone Necrosis, riassumendo i risultati di varie classificazioni per stabilire un sistema unificato a livello internazionale (vedi tabella 2 a pag. 186).

Diagnosi differenziale

La diagnostica differenziale è influenzata molto dallo stadio in cui si presenta l'osteonecrosi: in caso degli stadi 1 e 2 la diagnostica differenziale può presentare notevoli difficoltà in quanto dovrebbero essere considerate tutte le patologie che coinvolgono l'osso, la cartilagine e il tessuto sinoviale, quali:
- algostrofia

- osteoporosi
- osteocondrite dissecante
- artrosi
- borsiti
- lesioni meniscali
- tendinopatie
- contusioni ossee
- sinoviti
- condromatosi
- tumori della sinovia

Agli stadi 3 e 4 le immagini radiografiche sono specifiche e non sono quindi presenti difficoltà diagnostiche, le quali invece si presentano nuovamente negli stadi 5 e 6 (a meno che non siano presenti immagini radiografiche precedenti), in quanto l'articolazione è spesso distrutta. Il quesito comunque non appare assai rilevante in questi stadi avanzati, in quanto l'unica opzione terapeutica è la sostituzione protesica completa.

Tabella 2. Stadi della malattia e reperti radiologici

Stadio	Reperti	Tecniche
0	Nessun reperto radiologico; necrosi alla biopsia	Biopsia e istologia
1	Radiografia e TC normali; positiva una delle altre tecniche	TC, scintigrafia, RM, biopsia, istologia
2	Anomalie radiografiche in assenza di collasso osseo (sclerosi, cisti, osteopenia)	-
3	Segni radiografici crescenti	Radiografia, TC
4	Appiattimento o collasso evidente	-
5	Appiattimento o collasso evidente, associato a riduzione dello spazio articolare	Radiografia

Terapia

Terapia medica

La terapia medica in caso di osteonecrosi ha una minima rilevanza, in quanto la guarigione è possibile soltanto nelle fasi precoci di malattia, quando l'osso sub condrale è ancora intatto. Nelle fasi avanzate l'unica terapia possibile è l'intervento chirurgico. Vi sono inoltre numerosi studi che chiariscono come il trattamento non chirurgico faccia progredire maggiormente l'alterazione rispetto alla terapia chirurgica:

- FANS, per ridurre il dolore;

- bifosfonati, per ridurre il riassorbimento osseo;
- vasodilatatori (nifedipina e iloprost, specialmente in pediatria e in fasi precoci);
- ipolipidemizzanti (gemfibrozil);
- controllo della terapia steroidea;
- controllo dei fattori di rischio.

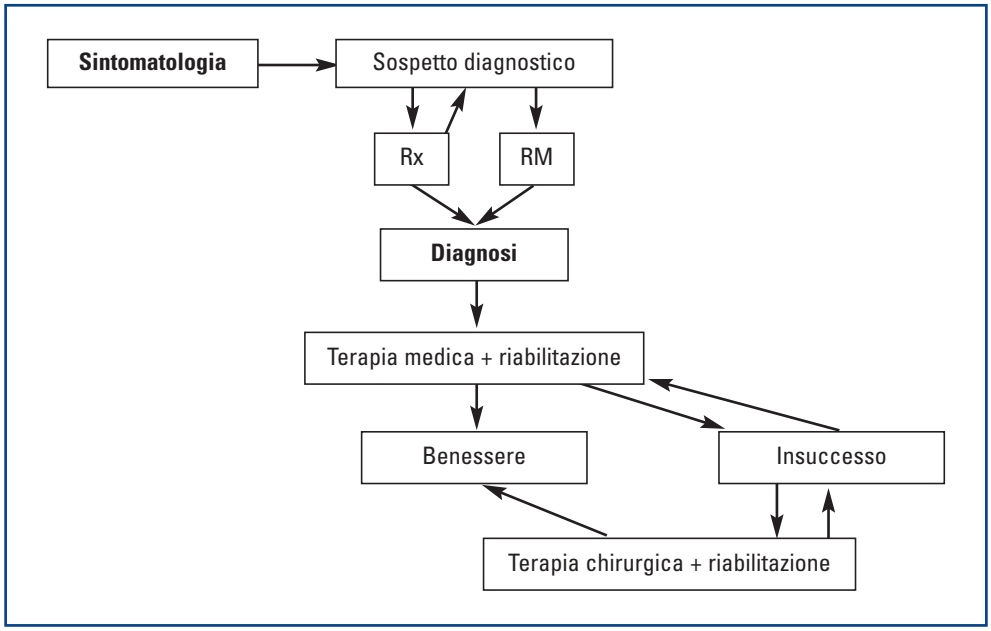
Terapia chirurgica

- decompressione (nelle fasi precoci);
- osteotomia con *graft* osseo;
- artrodesi;
- artroprotesi.

Terapia riabilitativa

- uso di stampelle;
- FKT per aumento dei ROM e riduzione della posizione antalgica;
- scarico articolare;
- magnetoterapia;
- onde d'urto;
- elettrostimolazione.

Figura 1. Percorso diagnostico



Osteonecrosi secondaria a terapia con bifosfonati

I bisfosfonati rappresentano una classe di farmaci usati in prima linea nel trattamento di alcune condizioni neoplasia-correlate (ipercalcemia maligna, metastasi ossee da tumori solidi, lesioni litiche da mieloma multiplo), con un importante effetto sulla qualità di vita del paziente; alcuni rappresentanti di questa categoria sono anche stati approvati per la terapia dell'osteoporosi.
Tutti i bisfosfonati, inclusi quelli a somministrazione orale, possono determinare come effetto collaterale l'osteonecrosi mandibolare, con un'associazione ormai ben nota da anni, con un rischio che va dall'0,8 al 12% per la somministrazione endovenosa e inferiore allo 0,06% per la somministrazione orale.
Vi sono fattori di rischio legati al tipo di farmaco (per esempio, lo zolendronato è un bisfosfonato endovenoso assai più potente del pamidronato), fattori di rischio locali (quali chirurgia dentaria, la costituzione anatomica e concomitanti malattie orali) e anche fattori di rischio demografici e genetici.
E' pertanto opportuno che, prima di intraprendere la terapia con bisfosfonati, principalmente endovenosi, il paziente sia sottoposto a un'attenta indagine del cavo orale, con la rimozione delle strutture a rischio e il completamento di ogni procedura odontoiatrica in atto; per la somministrazione orale è invece ritenuto che il rischio di osteonecrosi della mandibola sia incrementato dopo il terzo anno di terapia; è sempre necessario mantenere un'ottima igiene orale.
Clinicamente, può manifestarsi con un'odontalgia non spiegabile con cause dentarie, con un dolore a livello del corpo mandibolare che si irradia all'articolazione temporo-mandibolare; oppure con un dolore a livello dei seni, associato o meno a infiammazione e ispessimento della parete del seno mascellare, oppure con alterazione della funzione neurosensoriale.
Reperti clinici possono essere perdita dentaria senza cause parodontali croniche e la formazione di fistole periapicali o peridontali non associate a necrosi pulpari dovute a carie.
Radiologicamente, può essere evidenziata perdita o riassorbimento dell'osso alveolare, alterazione del *pattern* trabecolare osseo, ispessimento od oscuramento del legamento periodontale, restringimento del canale alveolare inferiore.
Il trattamento dell'osteonecrosi mandibolare ha lo scopo principale di alleviare il dolore, controllare l'infezione di tessuti molli e solidi e di minimizzare la progressione o l'evenienza della necrosi ossea e viene adattato allo stadio del paziente:
Paziente a rischio senza apparente necrosi ossea: nessun trattamento.

- Stadio 0, pazienti senza evidenza clinica di osteonecrosi, ma con sintomi o reperti radiologici non specifici: trattamenti sintomatici e gestione conservativa degli altri fattori locali.
- Stadio 1, osso necrotico esposto in pazienti asintomatici e senza dimostrazione radiologica: sciacqui con antimicrobici orali, quali la clorexidina.
- Stadio 2, osso necrotico esposto in pazienti doloranti e con evidenza clinica: sciacqui con antimicrobici in combinazione con terapia antibiotica (principalmente penicilline, oppure macrolidi, metronidazolo, clindamicina in pazienti allergici alle penicilline).
- Stadio 3, paziente con osso necrotico esposto, dolore, infezione e uno o più tra estensione dell'osso necrotico oltre la regione alveolare, fratture patologiche, fistola extra-orale, comunicazione oro-nasale, osteolisi che si estende oltre il bordo inferiore della mandibola o il pavimento dei seni:

debridement chirurgico, inclusa la resezione, in combinazione con terapia antibiotica e palliazione fino alla risoluzione dell'infezione acuta e del dolore.

L'interruzione della terapia con bisfosfonati endovenosi non offre beneficio a breve termine; quella a lungo termine, se le condizioni cliniche generali lo consentono, può essere permessa in accordo con lo specialista oncologo, riducendo i sintomi ed il rischio di nuovi focolai. Per i bisfosfonati orali, l'interruzione della terapia per 6-12 mesi è stata associata ad un graduale miglioramento clinico spontaneo o ad una più rapida ripresa post-chirurgica.

Bibliografia

Ahlback S et al. Spontaneous osteonecrosis of the knee. Arthritis Rheum 1968; 11: 705-33.

Cenni E et al. Idiopathic and secondary osteonecrosis of the femoral head show different thrombophilic changes and normal or higher levels of platelet growth factors. Acta Orthop 2011; 82: 42-49.

Mears SC et al. Characterization and pathological characteristics of spontaneous osteonecrosis of the knee. Iowa Orthop J 2009; 29: 38-42.

Mont MA et al. New treatment approaches for osteonecrosis of the femoral head: an overview. Instr Course Lect 2007; 56: 197-212.

Mont MA et al. Osteonecrosis of the knee and related conditions. J Am Acad Orthop Surg 2011; 19: 482-94

Gay AM et al. Isolated capitate shortening osteotomy for the early stage of Kienböck disease with neutral ulnar variance. Plast Reconstr Surg 2009; 124: 560-66.

Jones KB et al. Cell-based therapies for osteonecrosis of the femoral head. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 1081-87.

Kawamura Ket al. Vascularized scapular grafting for treatment of osteonecrosis of the humeral head. J Reconstr Microsurg 2008; 24: 559-64.

Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease. J Am Acad Orthop Surg 2010; 18: 676-86.

Nadeau M et al. Short term clinical outcome of a porous tantalum implant for the treatment of advanced osteonecrosis of the femoral head. Mcgill J Med 2007; 10: 4-10.

Raiss P et al. Treatment of osteonecrosis of the humeral head with cementless surface replacement arthroplasty. JBJS 2009; 91: 340-49.

Sakai T et al. Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2001; 60: 14-20.

Sarin J et al. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis 2008; 14: 277-85.

Soucacos PN et al. Knee osteonecrosis: Distinguishing features and differential diagnosis. In: Urbaniak JR. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Rosemont, IL: The American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1997: 413-24.

Takahara M et al. Long-term follow-up of radial shortening osteotomy for Kienbock disease. Surgical technique. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 184-90.

Takeda M et al. Spontaneous osteonecrosis of the knee: histopathological differences between early and progressive cases. J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 324-29.

Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J 2009; 35: 119-30.

Uribe JW et al. Partial humeral head resurfacing for osteonecrosis. J Shoulder Elbow Surg 2009; 18: 711-16.

Wang CJ et al. Extracorporeal shockwave therapy shows regeneration in hip necrosis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 542-46.

Wiig O et al. Prognostic factors and outcome of treatment in Perthes' disease: a prospective study of 368 patients with five-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 1364-67.

Williams JS et al. Osteochondritis dissecans of the knee. Am J Knee Surg 1998; 11: 221-32.

Zizic TM et al. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1985; 79: 596-604.

Zywiel MG et al. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders. Orthop Clin North Am 2009; 40: 193-211.

Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget

Definizione

Il morbo di Paget è un'osteopatia addensante di eziologia in buona parte sconosciuta, caratterizzata da un'alterazione focale ossea con aumentato rimodellamento cui conseguono aumento di volume e alterazione biomeccanica dell'osso.

Epidemiologia

La malattia è molto rara tra le popolazioni non caucasiche e tra queste varia considerevolmente. La prevalenza più elevata interessa alcune aree dell'Inghilterra, nella cui popolazione sopra i 55 anni d'età, un'indagine radiologica condotta negli anni settanta stimava una prevalenza del 5,4%; recentemente, tale prevalenza è scesa al 2%, suggerendo l'intervento di fattori ambientali nella genesi dell'affezione. Alcuni studi hanno anche riportato una maggiore prevalenza della malattia nelle aree rurali specie nei soggetti che hanno più frequenti contatti con gli animali. In Italia, la prevalenza complessiva della malattia è di poco più dell'1%, maggiore nel sesso maschile e aumenta con l'età (da 0,7 a 2,4 % nelle diverse decadi).

Eziopatogenesi

Le ipotesi eziologiche più accreditate sono due:

- il rilievo d'inclusioni nucleari e citoplasmatiche, simili ai nucleocapsidi dei paramixovirus, suggerisce la possibilità che una infezione virale sia coinvolta nella genesi della malattia;
- l'evidente familiarità di numerosi casi di MdP indica chiaramente il carattere ereditario dell'affezione che, in alcuni casi, appare trasmessa come carattere autosomico dominante. Una delle alterazioni genetiche di più frequente riscontro riguarda il gene Sequestosome1 (SQSTM1), che codifica la proteina p62. Questo tipo di mutazione è stato evidenziato in casi sia familiari sia sporadici di Paget, anche in una casistica Italiana. La proteina p62, capace di legare catene di ubiquitina è, insieme ad altre proteine citoplasmatiche, un modulatore della funzione del fattore di crescita nucleare NFkB, importante per il reclutamento dei preosteoclasti e per l'attivazione degli osteoclasti stessi.

Clinica

L'alterazione del processo di rimodellamento avviene a un ritmo esagerato e disordinato, perdendo la sua finalità di mantenimento dell'integrità strutturale dell'osso e quindi della sua efficienza bio-

meccanica; questo processo, protratto nel tempo, si traduce in un allargamento, indebolimento, deformità, aumentato rischio di frattura e dolore a carico del segmento osseo interessato. La deformità dei segmenti scheletrici colpiti dalla malattia altera la distribuzione del carico meccanico con conseguente aumentato rischio di artrosi secondaria. Quando sono interessati il cranio o la colonna vertebrale, l'aumento di volume dell'osso può esitare nella compressione di strutture nervose: la più tipica di queste radicoliti occorre a carico del nervo acustico con sordità secondaria. L'osso pagetico è molto più vascolarizzato dell'osso normale e ciò concorre alla comparsa del dolore locale. La maggior parte dei pazienti pagetici, tuttavia, rimane asintomatica per molti anni e, a volte, per sempre.

Diagnosi

Diagnosi strumentale

La diagnosi di morbo di Paget può derivare dalla comparsa di specifici segni e sintomi (vedi la tabella 1 a pag. 193) o essere del tutto casuale. La diagnosi è tipicamente affidata alla **radiologia** e basata su un ampio ventaglio di alterazioni (vedi la tabella 2 a pag. 193). Considerate individualmente, le lesioni radiologiche non sono specifiche per il Paget, per cui spesso debbono essere prese in considerazione numerose diagnosi differenziali, soprattutto nei confronti di malattie neoplastiche primitive dello scheletro o metastasi ossee. Tuttavia, le lesioni radiologiche nel loro complesso, soprattutto se affiancate da un quadro clinico e bioumorale suggestivo, consentono quasi sempre una diagnosi di ragionevole certezza.
La **tomografia computerizzata** (specie se ad alta risoluzione) può essere talora di ausilio nella diagnosi differenziale.
La **scintigrafia ossea** con bisfosfonato marcato con Tc 99 è più sensibile della radiografia nell'identificare una lesione pagetica; pertanto è da preferire a una indagine radiografica *total body* per la mappatura accurata delle localizzazioni, anche asintomatiche, in seguito al rilievo radiologico di un segmento scheletrico interessato da MdP. La scintigrafia ossea è di particolare importanza per il riscontro di un coinvolgimento del cranio, non ancora sintomatico, che impone un atteggiamento terapeutico più aggressivo. La sua specificità è tuttavia molto scarsa, pertanto a essa deve seguire esame di *imaging* (TC o RM) che studi la lesione evidenziata scintigraficamente.
La **radiografia tradizionale (+TC)** rappresenta lo strumento diagnostico più importante per individuare complicanze (artrosi secondaria di articolazioni adiacenti, fratture, deformità) o per seguirne l'evoluzione.
La **biopsia ossea** è raramente richiesta a scopo diagnostico: può essere utile in presenza di quadri radiologici non facilmente distinguibili da metastasi osteoaddensanti (da cancro prostatico o da linfoma di Hodgkin); inoltre, è necessaria se vi è il sospetto che stia prendendo origine un osteosarcoma in un segmento colpito da MdP (evento, peraltro raro e da taluni ritenuto del tutto casuale).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche del morbo di Paget

Dolore	Deformità	Fratture	Complicanze neurologiche	Trasformazione neoplastica
Osseo e articolare	Inclinazione delle ossa lunghe Deformità craniche Allargamento dei segmenti interessati	Frattura completa Fissurazione della corticale	Sordità Paralisi di altri nervi cranici compressione midollare spinale	Sarcomi

Tabella 2. Caratteristiche radiografiche del morbo di Paget

Forme iniziali (prevalentemente litiche)	Fase intermedia (litica e sclerotica)	Fase tardiva (prevalentemente sclerotica)
Fissurazioni a V della corticale delle ossa lunghe Osteoporosi circoscritta del cranio	Ispessimento della corticale Indistinguibilità del confine cortico-midollare Accentuazione del disegno trabecolare	Ispessimento delle ossa lunghe Aumento della sezione ossea Sclerosi

Raccomandazioni per la diagnosi strumentale

L'esame RX (integrato solo in casi particolari dalla TC) è l'indagine non invasiva più specifica per la diagnosi di morbo di Paget **(racc. A**).
La scintigrafia ossea è l'indagine di elezione per valutare l'estensione scheletrica della MdP (**racc. B**)
Una nuova lesione rilevata dalla scintigrafia va studiata radiologicamente per confermarne la natura pagetica (**racc. B**)
In caso di aumento della fosfatasi alcalina, l'Rx costituisce l'indagine di prima scelta nel caso siano presenti segni o sintomi locali che indirizzano verso la sede scheletrica coinvolta. In assenza di una localizzazione clinica, è preferibile procedere in prima istanza con una scintigrafia ossea. (**racc. C**).
L'esecuzione di un'indagine Rx *total body*, con l'obiettivo di definire l'estensione della MdP, non è giustificata, per via della elevata esposizione radiologica.
La biopsia ossea può essere utile in presenza di quadri radiologici non facilmente distinguibili da metastasi osteoaddensanti. La biopsia ossea è necessaria nel sospetto che stia prendendo origine un osteosarcoma in un segmento colpito da MdP (**racc. C**).

Esami di laboratorio

Il MdP si associa a incremento del *turnover* osseo e della maggior parte dei suoi *marker*. I *marker* di *turnover* osseo riflettono con sufficiente accuratezza l'attività globale della malattia. La fosfatasi

alcalina (ALP) rappresenta il *marker* con maggiore sensibilità diagnostica e la sua concentrazione nel sangue indica l'attività di malattia. In pazienti con malattie epatiche, deve essere eseguita la ALP ossea, anche se, in forme molte limitate di MdP, anche questa frazione può essere normale.

Terapia

Trattamento sintomatico

Il trattamento con bisfosfonati porta alla rapida remissione dei sintomi legati all'aumento del *turnover* osseo, mentre è marginalmente efficace o del tutto inefficace sugli altri sintomi. In alcuni studi comparativi, appare evidente che la remissione del dolore è proporzionale al livello di soppressione della malattia, per cui, in generale, con i bisfosfonati più potenti i risultati sono tendenzialmente migliori. I sintomi legati a deformità, compressione nervosa, artrosi secondaria, si avvalgono di trattamenti specifici: terapia del dolore, antinfiammatori anche steroidei per decomprimere radici nervose, interventi chirurgici (decompressione nervosa, osteotomia per correggere deformità, artroprotesi).

Trattamento famacologico specifico

Il trattamento del MdP è il più spesso finalizzato a prevenire la progressione della malattia e lo sviluppo di gravi complicanze.
Non sono stati disegnati studi specifici per le deformità scheletriche; in alcuni casi è stata documentata una riduzione delle deformità facciali dopo completa normalizzazione del *turnover* osseo. Malgrado la mancanza di dati controllati, è raccomandabile sottoporre a terapia medica pazienti affetti da MdP con interessamento del cranio e dei segmenti scheletrici sottoposti a maggior carico meccanico (arti inferiori, bacino, rachide lombare) (**racc. A**). Quando il MdP interessa la base cranica, la *sordità* compare precocemente e in una ampia percentuale di soggetti. E' stato riportato un miglioramento della sordità con la calcitonina. Dati aneddotici in tal senso esistono anche per i bisfosfonati. La presenza di MdP a carico della base cranica rappresenta una forte indicazione a un approccio terapeutico medico aggressivo per la prevenzione di compressioni nervose (in primo luogo dell'acustico) malgrado l'assenza di documentazioni di efficacia (**racc. A**). La localizzazione vertebrale del MdP rappresenta un'indicazione al trattamento medico (**racc. B**). La compressione del midollo spinale è una rara complicanza delle forme più di MdP della colonna. Il trattamento con antiriassorbitivi consente solo una parziale regressione della compressione delle strutture nervose. In caso di compressione del midollo e/o delle radici spinali va comunque avviata subito una terapia medica aggressiva (**racc. A**). L'approccio chirurgico decompressivo è complesso, spesso inefficace e gravato da un'elevata incidenza di complicanze: deve essere riservato solo ai casi non responsivi alla terapia medica (**racc. A**). La frattura dei segmenti ossei pagetici è frequente e, in nessuno studio, si è riusciti mai a documentare una riduzione di questo rischio con il trattamento. Esistono, anzi, dati indicativi che dosi elevate di etidronato possano aumentare il rischio di fratture, per il deficit di mineralizzazione associato alla terapia. Ciò non accade

con altri bisfosfonati. Le lesioni osteolitiche tendono a risolversi dopo molti mesi di terapia con i bisfosfonati più potenti. Le lesioni litiche possono rappresentare un'indicazione alla terapia medica specie quando interessano strutture ossee soggette a carico e quindi a rischio di frattura (**racc. B**). Non esistono studi che documentano un miglioramento dei sintomi da artrosi secondaria né il rallentamento della sua progressione dovuti a terapia con bisfosfonati. Tuttavia è ragionevole raccomandare un trattamento medico in tutti i casi in cui il MdP interessa segmenti ossei periarticolari (**racc. A**). In nessuno studio controllato longitudinale è mai stata segnalata la comparsa di osteosarcoma. L'*ipercalcemia* rappresenta complicanza rara. Non sono stati condotti studi relativi all'efficacia della terapia medica nel prevenire tale evento. Lo scompenso ipercinetico, una rara complicanza del MdP con esteso interessamento scheletrico, tende a regredire con la terapia medica, anche se documentazioni in questo senso sono aneddotiche. E' opportuno precisare che la disponibilità di trattamenti efficaci nel controllare l'anomalo rimodellamento osseo del MdP ha reso queste complicanze estremamente rare. L'iperparatiroidismo primitivo sembra avere un'incidenza maggiore nei soggetti affetti da MdP. È probabile che la concomitanza delle due malattie amplifichi la rispettiva sintomatologia, favorendo una loro precoce identificazione. Il trattamento medico con bisfosfonati è fortemente raccomandato in caso di comparsa di ipercalcemia, anche se dovuta a iperparatiroidismo primitivo (da trattare in un secondo luogo chirurgicamente) (**racc. A**).

Farmaci in uso

Calcitonina

Ha rappresentato la terapia di scelta del MdP sino all'introduzione dei bisfosfonati. Può essere ancora presa in considerazione (50-100 UI/dì sotto cute) nei rari casi in cui ci sia intolleranza verso i bisfosfonati disponibili in commercio o essi siano inefficaci (**racc. B**).

Bifosfonati

Sono registrati e disponibili in Italia etidronato e risedronato per os, neridronato e zoledronato ev. Bisfosfonati senza indicazione, ma ampiamente usati *off-label* sono clodronato e pamidronato ev. L'etidronato è stato il primo bisfosfonato utilizzato per il trattamento del MdP. Le dosi consigliate sono di 5-20 mg/kg/dì che consentono riduzioni della ALP tra il 40 ed il 70% associate a un sollievo dei sintomi. Le dosi più elevate danno un maggior controllo della malattia, ma anche maggiori effetti collaterali gastrointestinali e, soprattutto, difetti di mineralizzazione ossea, con aumento del rischio di fratture. Per questa ragione, si raccomanda di non eccedere la dose di 400 mg/dì per non più di 6 mesi. Questa posologia risulta spesso insufficiente a determinare una remissione bioumorale in pazienti con MdP molto attivo.
Il risedronato è un amino-bisfosfonato che è stato studiato per il trattamento orale del MdP. In uno studio fu confrontato, al dosaggio di 30 mg/dì per 2 mesi, con etidronato 400 mg/dì: risedronato normalizzava la ALP nel 75% ed etidronato nel 15% dei pazienti. Il miglioramento bioumorale si associava a quello dei sintomi e del quadro radiografico. Sulla scorta di questi studi risedronato è stato registrato anche in Italia per la terapia del MdP, ma non a carico del SSN.
Il neridronato è un amino-bisfosfonato con una struttura chimica intermedia tra quella di alen-

dronato e pamidronato. È disponibile in Italia solo nella formulazione parenterale: 25 mg im o 100 mg ev. Il massimo dosaggio giornaliero registrato è di 100 mg in 500 cc di soluzione fisiologica. Dopo un'iniziale registrazione per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta sia dell'adulto sia del bambino, il farmaco è stato registrato (e messo a carico del SSN in fascia H2) dall'inizio del 2006 anche con l'indicazione trattamento del MdP. La dose raccomandata nella maggior parte dei casi è di 2 infusioni ev di 100 mg ciascuna.

Lo zoledronato è il più potente bisfosfonato sinora utilizzato in clinica. Questo primato riguarda sia la capacità di inibire la farnesil-piro-fosfato sintetasi sia l'affinità per i cristalli di idrossi-apatite. Lo zoledronato (formulazione 4 mg) è oggi il bisfosfonato più utilizzato per il trattamento delle complicanze ossee maligne. Studi preliminari che hanno dimostrato un effetto rilevante a dosaggi molto bassi (0,4 mg), hanno stimolato l'avvio di uno studio molto ampio di fase 3 di raffronto con risedronato. Come atteso, zoledronato determinava una risposta bioumorale molto più precoce. Al nadir, dopo 6 mesi, il calo della ALP era di 95% e 75% nei pazienti trattati con zoledronato o risedronato, rispettivamente. Le percentuali di normalizzazione erano del 90% e del 60% rispettivamente. L'aspetto più sorprendente di questo studio è stata la lunga persistenza dell'effetto terapeutico di zoledronato, per cui circa il 90% dei *responder* rimaneva tale anche dopo 2 anni da una unica infusione, mentre i pazienti trattati con risedronato mostravano, nella maggior parte dei casi, tendenza a recidivare entro un anno. Per la prima volta è stato documentato un netto miglioramento della qualità di vita dopo terapia: essa è risultata significativamente superiore nei pazienti in terapia con zoledronato rispetto a quelli trattati con risedronato. Questo studio ha consentito la registrazione di zoledronato 5 mg per il trattamento del MdP sia da parte della FDA sia dell'EMEA.

La scelta tra neridronato e zoledronato (entrambi a carico del SSN - Nota 41) può essere fatta tenendo conto del rapporto costi/benefici.

Il clodronato è un bisfosfonato della prima generazione come l'etidronato, registrato in Italia per il trattamento dell'osteoporosi e delle complicanze ossee maligne, ma non per il trattamento del MdP. Malgrado ciò, il clodronato è stato il farmaco più utilizzato (*off-label*) in questi ultimi anni in Italia anche se solo nella formulazione ev. Il farmaco è stato oggetto di alcuni studi, secondo cui il dosaggio più utilizzato (300 mg in 500 cc di soluzione fisiologica per 5-12 giorni in funzione della gravità della malattia) porta a una riduzione dell'ALP del 50-70%.

Il pamidronato è stato inizialmente utilizzato nella formulazione orale, che è risultata poco tollerata. La disponibilità del farmaco nella formulazione ev per il trattamento delle metastasi ossee ha dato origine a una varietà di schemi posologici. Il protocollo più utilizzato (*off-label* in quasi tutti i paesi) è di 3-6 infusioni ev di 60 mg di pamidronato (entro 3-21 giorni). Questo dosaggio determina una riduzione dell'ALP del 50-80%, un netto miglioramento sintomatologico e talora anche miglioramenti del quadro radiologico o scintigrafico. L'efficacia si protrae per periodi abbastanza lunghi dopo un singolo ciclo di terapia, in proporzione all'entità della soppressione del *turnover*: maggiore è la soppressione, possibilmente con rientro nel *range* di normalità, più protratta è la persistenza dell'efficacia. Il miglioramento sintomatologico può anche includere la remissione di complicanze neurologiche. In analogia con altri amino-bisfosfonati somministrati per via venosa, pamidronato può associarsi a una reazione di fase acuta (febbre, dolori muscolari) della durata di 1-4 giorni soprattutto dopo la prima infusione, ma anche a vari tipi di mucositi (uveite).

Efficacia e monitoraggio del trattamento farmacologico specifico

Il trattamento medico del MdP si prefigge di normalizzare o, almeno, ridurre il più possibile l'abnorme *turnover* osseo. Questo obiettivo è divenuto possibile con l'avvento prima della calcitonina e poi dei bisfosfonati. Nella gran parte dei *trial* clinici l'obbiettivo primario è rappresentato dalla riduzione della ALP. L'ALP totale rappresenta il *marker* di *turnover* osseo più ampiamente utilizzato nella pratica clinica, poiché i suoi livelli si correlano molto bene con l'estensione e l'attività della malattia, ma anche per la sua precisione dell'esame, che ha un CV (coefficiente di variazione) <10%. Il dosaggio dell'enzima specifico osseo, è sicuramente più accurato qualora vi siano patologie epatiche e probabilmente anche più sensibile in casi di MdP poco estesi o mono-ostotici (con un solo osso colpito).
Altri obiettivi (controllo del dolore, qualità della vita, prevenzione delle complicanze) costituiscono tutt'al più esiti secondari: per ottenere variazioni statisticamente significative sarebbe richiesto un campione di notevoli dimensioni e studi di lunga durata.
Vengono di solito valutati:

- calo percentuale della ALP. Una variante di questo metodo di valutazione d'efficacia è rappresentata dal calo dell'ALP oltre i livelli di normalità (riduzione dell'eccesso di ALP);
- percentuale di pazienti in cui si ottiene un calo della ALP superiore a 50 o 75%. Questo metodo soffre le medesime limitazioni del precedente, ma offre il vantaggio di avere una stima di pazienti responsivi alla terapia sia pure su un criterio arbitrario;
- percentuale di normalizzazione della ALP. Non è stato utilizzato in passato per la scarsa efficacia delle terapie disponibili.

Nel monitoraggio della terapia con bisfosfonati del MdP vanno tenuti presenti i seguenti punti:

- il nadir della fosfatasi alcalina (totale o ossea) è raggiunto dopo non meno di 6 mesi dall'inizio della terapia. Una valutazione dell'ALP prima di 6 mesi non può fornire alcuna indicazione sull'efficacia del ciclo terapeutico eseguito;
- il calo dell'ALP dopo un nuovo trattamento con bisfosfonati è quasi sempre inferiore rispetto a quello ottenuto nel corso del primo ciclo di terapia;
- esistono forme di MdP estremamente limitate o localizzate in zone critiche (periarticolari, cranio, vertebre) e quindi sintomatiche nelle quali i livelli di ALP possono essere normali. In questo caso, la soglia di re-intervento può essere individuata entro il *range* di normalità sulla base di criteri clinici individualizzati;
- esistono dati aneddotici, confermati più recentemente con lo zoledronato, che la completa normalizzazione della ALP in soggetti con forme moderato-gravi di malattia si associa a una soppressione della malattia molto protratta se non indefinita, configurando un quadro clinico di malattia spenta. Ciò accade più frequentemente in soggetti molto anziani in cui l'unica evidenza della pregressa malattia è rappresentata dalla persistenza delle lesioni radiografiche;
- il controllo scintigrafico non è quasi mai giustificato, perché, a fronte dell'esposizione a radiazioni, non offre sostanziali vantaggi di accuratezza rispetto alla determinazione dell'ALP. L'impiego di una seconda scintigrafia ossea può aver senso per controllare l'evoluzione della malattia in presenza di una piccola lesione mono-ostotica sintomatica con livelli di ALP normale.

Indicazioni al ritrattamento

Non esiste un consenso relativo alla definizione di recidiva che possa rendere opportuno un nuovo ciclo terapeutico. Un aumento dell'ALP dopo il raggiungimento del suo nadir a 6 mesi dall'inizio della terapia è fisiologico, anche quando non si sia acquisita la normalizzazione del *turnover* osseo. Va, infatti, ricordato che cicli di terapia intensi e protratti determinano una soppressione del *turnover* anche del tessuto osseo normale. Alcuni mesi dopo il ciclo terapeutico si assiste inevitabilmente al graduale ripristino del *turnover* del tessuto osseo non pagetico. Quando tuttavia l'aumento supera il 25% è ragionevole ipotizzare una riattivazione della malattia. In caso di resistenza acquisita a un farmaco, vale a dire quando a distanza di 6 mesi dalla somministrazione della terapia si è ottenuta una soppressione dell'ALP inferiore al 50% dei valori basali, è utile modificare il trattamento impiegando un altro bisfosfonato.

Soggetti giovani

Il trattamento di lesioni pagetiche in soggetti giovani, specie se di sesso femminile, può far sorgere qualche incertezza relativa a possibili rischi teratogeni o di sicurezza di lungo termine. La quasi inevitabile evoluzione con gli anni della malattia rende, però, consigliabile un adeguato trattamento medico. Anche se studi sperimentali sembrano escludere qualsiasi teratogenicità dei bisfosfonati, è ragionevole consigliare di posporre per alcuni mesi l'avvio di una gravidanza dopo un ciclo terapeutico con bisfosfonati.

Eventi avversi

I bisfosfonati somministrati per via parenterale possono associarsi ad alcuni avventi avversi che debbono essere conosciuti, perché normalmente di facile gestione clinica:

- reazione simil influenzale o risposta di fase acuta (APR). La APR è caratterizzata da dolori muscolari e ossei diffusi accompagnati da rialzo febbrile. Compare entro 36-40 ore dalla prima infusione del bisfosfonato. Somministrazioni successive danno APR progressivamente meno accentuate. La APR è generalmente appena avvertita dal paziente ed i sintomi durano 1-2 giorni. In alcuni casi, tuttavia, la febbre e i dolori muscolari possono essere molto marcati e protratti nel tempo. Anche se mancano studi *ad hoc* è esperienza comune che i sintomi possono essere attenuati con paracetamolo (1 g x 2/dì) o, in caso di protrarsi dei sintomi, con cortisonici (deltacortene 25 mg/dì per 2-4 giorni);
- ipocalcemia: può comparire 2-3 giorni dopo la somministrazione del bisfosfonato raggiungendo il suo nadir dopo 3-5 giorni. È determinata dal transitorio disaccoppiamento tra riassorbimento osseo, bloccato in maniera repentina e la neoformazione che continua inalterata per molti giorni. Questo disaccoppiamento comporta un'intensa positivizzazione del bilancio calcico osseo responsabile della comparsa di ipocalcemia, che è normalmente corretta da meccanismi omeostatici (aumento di PTH e calcitriolo) solo entro una settimana. La probabilità che si verifichi ipocalcemia e la sua entità sono quindi proporzionali alla elevazione iniziale del *turnover* osseo e all'efficacia antiriassorbitiva del bisfosfonato. Nella maggior parte dei casi è di modesta entità

e non sintomatica. Tuttavia, in pazienti con forme gravi di MdP o con deficit di vitamina D, la ipocalcemia può essere sintomatica e protratta. Pur in mancanza di studi *ad hoc* si raccomanda di: escludere forme subcliniche di ipovitaminosi D somministrando, specie in soggetti anziani, un singolo bolo di 100.000 U per os di vitamina D3 almeno 2-3 giorni prima dell'infusione; somministrare 0,5-2 g/dì di calcio per 5-10 giorni dopo l'infusione, in funzione del *turnover* osseo iniziale;

- osteonecrosi mascellare o ONJ. La ONJ (*OsteoNecrosis of the Jaw*) è una entità morbosa caratterizzata dalla comparsa di osteomielite a carico di mascella o mandibola, con esposizione del tessuto osseo. Sono più a rischio (sino al 1-2% dei casi) i pazienti con affezioni maligne e con problemi dentari intercorrenti (estrazioni, paradontopatie acute o croniche, eccetera.) trattati con dosi di amino-bisfosfonati 3-5 volte superiori a quelle usate per il trattamento del MdP. Le segnalazioni di casi di ONJ in pazienti in trattamento per osteoporosi o MdP sono estremamente rare. Il consenso attuale è di non attuare misure di restrizione terapeutica in pagetici candidati al trattamento con bisfosfonati. E' necessario raccomandare un'accurata igiene dentaria o la risoluzione completa di eventuali patologie odontoiatriche prima e subito dopo la somministrazione del bisfosfonato.

Trattamento chirurgico

Gli interventi chirurgici ortopedici in pazienti con MdP sono rappresentati quasi esclusivamente da correzioni di fratture, osteotomie correttive e artroplastiche.
Un intervento chirurgico su un segmento osseo pagetico è quasi sempre complicato da un sanguinamento superiore al normale. Una frattura accidentale a carico di un segmento osseo pagetico è spesso complicata da lento consolidamento e cattivo allineamento. Non esistono studi che documentano un miglior risultato nel processo di guarigione avviando immediatamente un trattamento medico con bisfosfonati. Malgrado la mancanza di studi specifici, è raccomandabile che un approccio chirurgico (osteotomia, artroplastica) a carico di un segmento osseo pagetico sia preceduto da un trattamento aggressivo con bisfosfonati, volto a determinare la normalizzazione dell'ALP: ciò consente di ridurre il sanguinamento intraoperatorio, migliorare la struttura dell'osso pagetico e la guarigione della osteotomia.
L'approccio chirurgico può essere necessario in caso di deformità ossee sintomatiche specie se complicate da fratture di Looser. In questi casi, l'osteotomia deve essere preceduta da intensa terapia con bisfosfonati (**racc. A**), preferendo fissatori esterni. I pazienti con artrosi grave specie a carico di anche e ginocchia possono essere trattati con interventi di artroprotesi, che possono essere più frequentemente complicati da calcificazioni ectopiche e scarsa integrazione con il tessuto osso.

Bibliografia

Adami S et al. Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget. Reumatism, 2007; 59: 153-168.

Malattie degenerative
e malattie da microcristalli

Linee guida per la diagnosi e la terapia della gotta

Definizione

La gotta è una patologia dovuta alla deposizione dei cristalli di acido urico (AU) nelle articolazioni. Colpisce circa 1-2% degli adulti (è l'artrite più comune nel sesso maschile) e la sua prevalenza aumenta con l'età fino a raggiungere una percentuale superiore al 7% nei maschi sopra i 65 anni e al 3% nelle donne sopra gli 85. Ciononostante, la gotta rimane una patologia spesso non diagnosticata e quando lo è, il trattamento non è sempre ottimale.

Diagnosi

La diagnosi della gotta (vedi la tabella 1 a pag. 203) si deve quindi basare sul riscontro di:

- cristalli tipici di AU all'analisi del liquido sinoviale al microscopio ottico a luce polarizzata del liquido sinoviale. I cristalli di AU possono essere presenti anche nelle fasi intercritiche. In entrambi i casi, il loro riscontro pone diagnosi definitiva;
- alterazioni tipiche della presenza di cristalli di AU nelle articolazioni, allo studio ecografico: l'assenza di queste alterazioni non esclude però la diagnosi di gotta, perché è possibile nelle primissime fasi;
- reperti della radiologia tradizionale (solo nelle fasi tardive della gotta).

La presentazione tipica (podagra ricorrente e iperuricemia) permette di porre una diagnosi clinica di gotta, ma la diagnosi definitiva deve essere fatta con la microscopia ottica. Il dato anamnestico d'iperuricemia rafforza il sospetto diagnostico. Il riscontro di livelli normali di uricemia durante l'attacco acuto non esclude la diagnosi.

Terapia

Il trattamento ottimale della gotta prevede interventi sia farmacologici (vedi la tabella 2 a pag. 204) sia non farmacologici e dovrebbe essere personalizzato in base a:

- fattori di rischio specifici (livello di AU nel sangue, quadro radiografico, numero attacchi);
- fase clinica (acuta, ricorrente, intercritica, cronica);
- fattori di rischio generali (età, sesso, BMI, consumo di alcool, farmaci iperuricemizzanti, comorbidità) (**racc. B**).

L'educazione del paziente e uno stile di vita appropriato (calo ponderale se necessario, dieta povera in purine) sono aspetti centrali della terapia (**racc. C-D**).

Le comorbilità e i fattori di rischio come l'iperlipidemia, l'ipertensione, il diabete, l'obesità e il fumo di sigaretta dovrebbero essere curate (**racc. B**).

Tabella 1. Diagnosi

Elementi per la diagnosi della gotta	Forza della raccomandazione
La rapida insorgenza di marcato dolore, tumefazione e dolorabilità articolare che raggiungono il picco entro 6-24 ore, soprattutto in associazione a rossore della sede colpita, è fortemente suggestiva di artrite acuta da microcristalli, anche se non specifica di artrite da cristalli di AU	C
La presentazione tipica della gotta (podagra ricorrente e iperuricemia) permette di porre una diagnosi clinica di gotta, ma la diagnosi definitiva deve essere fatta con la microscopia ottica	A
La dimostrazione dei cristalli di AU nel liquido sinoviale o negli aspirati di tofi permette di porre una diagnosi certa di gotta	C
L'analisi microscopica per la ricerca di cristalli di AC deve essere eseguita su tutti i liquidi sinoviali di pazienti con diagnosi di artrite ancora da definire	D
Il riscontro di cristalli di AU in articolazioni non sintomatiche permette una diagnosi di certezza nei periodi intercritici	C
La gotta e l'artrite settica possono coesistere. Quando c'è il sospetto di artrite settica, l'analisi colturale del liquido sinoviale deve essere eseguita anche quando sono presenti cristalli di AU	C
Anche se è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo della gotta, il livello di AU nel sangue non conferma né esclude la diagnosi di gotta: molti pazienti con iperuricemia non sviluppano la gotta e pazienti con gotta possono avere livelli di acido urico normali durante un attacco acuto	B
L'escrezione urinaria di AU dovrebbe essere determinata in pazienti selezionati, soprattutto nei casi d'insorgenza giovanile (sotto i 25 anni), con storia di gotta in età giovanile o con calcolosi renale	C
Le radiografie possono essere utili nell'inquadramento della forma cronica, ma non per la diagnosi di gotta acuta o di recente insorgenza	C
L'ecografia ha dimostrato una buona sensibilità e specificità nell'individuare i depositi di cristalli di AU nelle articolazioni. Il riscontro dei reperti ecografici tipici si può avere sia in pazienti affetti da gotta sia in pazienti iperuricemici asintomatici. Inoltre, i depositi di AU ecograficamente evidenziati tendono a ridursi fino a scomparire con una terapia ipouricemizzante efficace. Inoltre, durante gli attacchi acuti il quadro potrebbe non essere specifico. L'ecografia permette quindi di sospettare la presenza di gotta anche nelle fasi intercritiche, ma l'assenza di depositi di AU non esclude la diagnosi	B
Fattori di rischio per la gotta e comorbilità devono essere inquadrati, inclusi gli elementi della sindrome metabolica	B

Tabella 2. Terapia della gotta

Principi di trattamento	Forza della raccomandazione
La colchicina e/o i FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) sono farmaci di prima linea per il trattamento sistemico degli attacchi acuti. I cortisonici sono una valida alternativa. In tutti casi vanno valutate le comorbilità e la presenza di controindicazioni specifiche	A
Basse dosi di colchicina (fino a 2 mg/dì) possono essere efficaci per alcuni pazienti con attacco acuto	A
L'aspirazione del liquido sinoviale seguita da infiltrazione con steroidi *long-acting* è un trattamento sicuro ed efficace per gli attacchi acuti	B
Una terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi ricorrenti, artropatia, tofi o alterazioni radiografiche tipiche della gotta	D
L'obiettivo della terapia ipouricemizzante è di promuovere la dissoluzione dei cristalli e prevenire la loro formazione. Per ottenere ciò è importante mantenere i livelli di acido urico al di sotto del loro punto di saturazione (<360 µmol/l o 6 mg/dl)	C
L'allopurinolo è una terapia appropriata per l'abbassamento dell'uricemia a lungo termine. Dovrebbe essere iniziato con un dosaggio basso (100 mg/dì) e aumentato eventualmente ogni 2-4 settimane di 100 mg, se necessario. La dose deve essere aggiustata nel caso d'insufficienza renale. Nel caso d'intolleranza si consiglia l'uso di altri inibitori della xantina ossidassi	B-D
Il febuxostat è una valida alternativa all'allopurinolo rispetto al quale presenta una efficacia maggiore nell'abbassamento dei livelli di uricemia e minori effetti collaterali. Il dosaggio andrebbe aumentato gradualmente in base alla risposta. Il febuxostat ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza nei pazienti affetti da insufficienza renale lieve-moderata	A
La profilassi degli attacchi acuti durante i primi mesi di terapia con ipouricemizzanti può essere ottenuto con colchicina a bassi dosaggi (0,5-1 mg/dì) e/o con FANS (associati a gastroprotezione, se necessaria). L'utilizzo di steroidi a bassi dosaggi può essere una valida alternativa se gli altri farmaci non si dimostrano efficaci o sono controindicati	A (colchicina) B (FANS) D (steroidi)
Sospendere un'eventuale terapia diuretica. Considerare l'utilizzo di losartan per l'ipertensione o di fenofibrati per le dislipidemie che hanno per il loro lieve effetto uricosurico	D

La terapia della gotta si basa sui seguenti provvedimenti (vedi tabella 2, sopra):

- il trattamento ottimale della gotta prevede interventi sia farmacologici sia non farmacologici (attività fisica, dieta appropriata, eccetera);

- patologie associate, come il diabete e fattori di rischio come iperlipidemia, ipertensione, obesità e fumo di sigaretta dovrebbero essere curati;
- nell'attacco acuto di gotta, il primo approccio terapeutico dovrebbe locale, con essere l'aspirazione del liquido sinoviale (che permetterebbe anche l'analisi al microscopio di confermare la diagnosi) e infiltrazione di steroidi *long-acting*;
- se esistono controindicazioni alla terapia locale, dovrebbero essere utilizzati FANS e/o colchicina a dosaggi pieni. Nel caso d'insorgenza di effetti collaterali alla colchicina, il dosaggio si può abbassare fino a 1-1,5 mg/dì in più somministrazioni. Tale schema ha dimostrato di essere efficace in alcuni pazienti con attacco acuto;
- una terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi ricorrenti, artropatia, tofi o alterazioni radiografiche tipiche della gotta. Obiettivo della terapia deve essere un livello di uricemia inferiore a 6 mg/dl;
- l'allopurinolo è efficace come terapia ipouricemizzante. Il dosaggio iniziale dovrebbe essere di 100 mg/dì eventualmente incrementato gradualmente in base alla risposta. Il dosaggio dell'allopurinolo andrebbe aggiustato nel caso d'insufficienza renale;
- nei pazienti con insufficienza renale, febuxostat, alternativa all'allopurinolo nel caso di scarsa risposta, potrebbe essere considerato come farmaco di prima scelta;
- durante i primi mesi della terapia ipouricemizzante dovrebbe essere associata una profilassi con colchicina a bassi dosaggi e/o FANS. Nel caso di persistenza di attacchi acuti o della presenza di effetti collaterali, andrebbero utilizzati steroidi a bassi dosaggi (se non controindicati).

Bibliografia

Arroll B et al. More allopurinol is needed to get gout patients <0.36 mmol/l: a gout audit in the form of a before-after trial. J Prim Health Care 2009; 1: 315-18.

Becker MA et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. J Rheumatol 2009; 36: 1041-48.

Becker MA et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther 2010; 12: R63.

Borstad GC et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004; 31: 2429-32.

Cea SL et al. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. Arthritis Res Ther 2011; 13: R39.

Chao J et al. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. Curr Rheumatol Rep 2009; 11: 135-40.

Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. J Rheumatol 2011; 38: 1957-59.

Choi HK et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004; 363: 1277-81.

Choi HK et al. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 2005; 143: 499-516.

Choi HK et al. Vitamin C in-take and the risk of gout in men: a prospective study. Arch Intern Med 2009; 169: 502-07.

Cohen SD et al. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2204-10.

Dalbeth N et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2012; 71: 929-34.

Deeks JJ et al. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. BMJ 2004; 329: 168-69.

Dessein PH et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 539-43.

Doherty M et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? Ann Rheum Dis 2012 doi:10.1136/annrheumdis-2012-201687.

Feher MD et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 321-25.

Gaffo AL et al. Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout Core Evid 2010; 4: 25-36.

Halpern R et al. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. J Clin Rheumatol 2009; 15: 3-7.

Hamburger M et al. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. Postgrad Med 2011; 123: 3-36.

Janssens HJEM et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. Fam Pract 2003; 20: 413-16.

Janssens HJ et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet 2008; 371: 1854-60.

Janssens HJ et al. Systemic corticosteroids for acute gout. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2CD005521).

Kamatani N et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. J Clin Rheumatol 2011; 17: S13-18.

Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1447-61.

Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1431-46.

Li-Yu J et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol 2001; 28: 577-80.

Lin KC et al. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. J Rheumatol 2000; 27:1045-50.

Lin KC et al. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. JRheumatol 2000; 27: 1501-05.

Lin KC et al. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. J Rheumatol 2004; 31: 1152-58.

Lyu LC et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. Am J Clin Nutr 2003; 78: 690-701.

Lottmann K et al. Association between gout and all cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 195-203.

Man CY et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, con-trolled trial. Ann Emerg Med 2007; 49: 670-77.

Manara M et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. Reumatismo 2013; 65: 4-21.

Mikuls TR et al. Medication errors with the use of gout related therapies: results from the United States Pharmacopeia MEDMARXsm Surveillance System. Arthriti. Rheum 2004; 50: S339-40.

Mikuls TR et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. Ann Rheum Dis 2005; 64: 267-72.

Minetti EE et al. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. J Nephrol 2003; 16: 421-25.

Moriwaki Y et al. Spot urine uric acid to creatinine ratio used in the estimation of uric acid excretion in primary gout [see comment]. J Rheumatol 2001; 28: 1306-10.

Neogi T et al. Frequency of inappropriate management of acute gout attacks. Arthritis Rheum 2004; 50: S339.

Perez-Ruiz F et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. Arthritis Care Res 2002; 47: 610-13.

Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 9-14.

Puig JG et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. J Hypertens 1999; 17: 1033-39.

Rothenbacher D et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 973-81.

Sarawate CA et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. J Clin Rheumatol 2006; 12: 61-65.

Shadick NA et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. J Rheumatol 2000; 27: 1708-12.

Schlesinger N et al. Colchicine for acute gout. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD006190.

Schumacher HR Jr et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59: 1540-48.

Smith EU et al. Epidemiology of gout: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 811-27.

So A et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. Arthritis Rheum 2010; 62: 3064-76.

Sturrock RD. Gout. BMJ 2000; 320: 132-33.

Swan A et al. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. Ann Rheum Dis 2002; 61: 493-98.

Takahashi S et al. Effects of combination treatment using antihyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. Ann Rheum Dis 2003; 62: 572-75.

Terkeltaub RA et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis Rheum 2010; 62: 1060-68.

Trifiro G et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis 2011. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201254.

Urano W et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 1950-53.

Wetzels JJ et al. The alcohol-tobacco relationship: a prospective study among adolescents in six European countries. Addiction 2003; 98: 1755-63.

White WB, Chohan S, Dabholkar A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. Am Heart J 2012; 164: 14-20.

Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1480-87.

Wu EQ et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? J Rheumatol 2009; 36: 1032-40.

Wurzner G et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens 2001; 19: 1855-60.

Yu KH et al. Concomitant septic and gouty arthritis - an analysis of 30 cases. Rheumatology 2003; 42: 1062-66.

Zhang Wet al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312-24.

Zhu Y et al. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum 2011; 63: 3136-41.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio

Definizione

Sotto il termine di artropatia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD) sono incluse tutte le varie forme di manifestazione clinica del deposito dei cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) nelle articolazioni. Secondo la più recente *consensus* degli esperti dell'EULAR (European League Against Rheumatism), la presentazione clinica di questa patologia può essere così classificata:

- forma asintomatica: presenza di depositi di CPP senza apparenti conseguenze cliniche: si presenta isolata o in associazione all'artrosi e spesso viene riscontrata casualmente dopo aver eseguito esami di *imaging* per altri motivi;
- artrosi con CPPD: deposito di CPP in articolazioni affette da artrosi;
- artrite acuta da CPP: sinovite a esordio acuto e autolimitante di una articolazione (la forma che precedentemente veniva chiamata pseudogotta);
- artrite cronica infiammatoria da CPP.

Raccomandazioni finali

Al momento attuale, non ci sono terapie mirate alla dissoluzione dei cristalli nè, quindi, un trattamento di fondo dell'artrite da microcristalli indipendentemente dalla sua presentazione clinica.

La diagnosi della CPPD (vedi tabella 1 a pag. 210) si deve quindi basare sul riscontro di:

- cristalli tipici di CPP all'analisi del liquido sinoviale al microscopio ottico a luce polarizzata che tuttora può essere ritenuto il *gold standard* diagnostico;
- calcificazioni tipiche all'esame ecografico: tale criterio può essere sufficiente se i cristalli tipici vengono riscontrati in più di una articolazione, mentre nei casi dubbi dove i cristalli si osservano solo in una sede, è utile anche l'esame del liquido sinoviale per confermare la diagnosi;
- calcificazioni tipiche all'esame radiologico tradizionale: tale tecnica è probabilmente molto meno sensibile rispetto alle precedenti e l'assenza delle calcificazioni non esclude la diagnosi.

Il riscontro dei microcristalli con qualsiasi delle sopracitate tecniche permette di porre diagnosi di condrocalcinosi, ma non di artrite di CPPD, che è legata alla presenza di manifestazioni cliniche specifiche illustrate all'introduzione.

Tabella 1. Diagnosi di CPPD

Elementi per la diagnosi di CPPD	Forza della raccomandazione
La diagnosi definitiva si basa sul riscontro dei caratteristici cristalli all'analisi del liquido sinoviale con luce polarizzata	B
Il riscontro di calcificazioni nei tessuti articolari alle radiografie tradizionali può rafforzare la diagnosi, ma l'assenza di calcificazioni con tale metodica non la esclude	C
L'ecografia è in grado di evidenziare calcificazioni tipiche di CPP nelle articolazioni con ottimi valori di sensibilità e specificità, probabilmente più elevati rispetto a quelli delle radiografie tradizionali	C
La rapida insorgenza di marcato dolore, tumefazione e dolorabilità articolare che raggiungono il picco entro 6-24 ore, soprattutto in associazione a rossore della sede colpita, è fortemente suggestiva di artrite acuta da microcristalli anche se non specifica di artrite da CPP	D
Se la presentazione clinica ha caratteristiche tipiche di artrite da microcristalli e coinvolge il ginocchio, il polso o la spalla di un paziente sopra i 65 anni è probabile che si tratti di artrite acuta da CPP. La presenza di cristalli alle radiografie e l'età avanzata aumentano le probabilità, ma la diagnosi definitiva deve essere data dalla dimostrazione microscopica dei cristalli	C
L'artrosi con CPPD si manifesta soprattutto a livello delle ginocchia sia con sintomi cronici sia con attacchi acuti di artrite da microcristalli. Rispetto all'artrosi classica senza CPPD, si possono riscontrare una più alta frequenza di sintomi e segni infiammatori, una distribuzione atipica (per esempio, a livello della radio-carpica o medio-carpica) e una marcata produzione osteofitaria alle radiografie	B
L'artrite cronica da CPP si presenta come un'oligoartrite o poliartrite con sintomi e segni tipici dell'infiammazione articolare e occasionalmente sistemica (rialzo della VES e PCR); la sovrapposizione di attacchi acuti da artrite da microcristalli supporta la diagnosi. Nella diagnosi differenziale andrebbe considerata l'artrite reumatoide e altre patologie infiammatorie croniche dell'anziano. Le radiografie possono supportare la diagnosi ma la conferma deve essere microscopica	B
In pazienti affetti da CPPD i fattori di rischio e le comorbilità dovrebbero essere indagate (artrosi, pregressi traumi, iperparatiroidismo, ipomagnesiemia, emocromatosi) così come la predisposizione familiare. Le malattie metaboliche e la predisposizione familiare dovrebbero essere sempre sospettate nel caso d'insorgenza in età giovanile (<55 anni) e nel caso della forma poliarticolare attiva	B

Tabella 2. Elementi di terapia della CPPD

Elementi per la diagnosi di CPPD	Forza della raccomandazione
Il trattamento ottimale della CPPD richiede interventi sia farmacologici sia non farmacologici e dovrebbe essere adattato in base alla presentazione clinica, alla presenza di fattori di rischio e di disordini metabolici predisponenti	D
Per la forma di artrite acuta da CPP, il trattamento ottimale sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza prevede l'applicazione di ghiaccio, il riposo temporaneo, l'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare di steroidi a emivita lunga. Per la maggioranza dei casi, questo approccio terapeutico è sufficiente	B - D
Sia i FANS (associati a gastroprotettori, se indicato) sia la colchicina orale a dosaggi medio-bassi, sono trattamenti efficaci per l'attacco acuto da CPP, ma il loro uso spesso è limitato dalla presenza di comorbilità soprattutto nel paziente anziano	A - B
Un breve ciclo con steroidi orali a scalare, o anche per via parenterale, può essere efficace per l'artrite acuta da CPP nei pazienti che non hanno risposto alla terapia infiltrativa e può sostituire i FANS e la colchicina	B
Una profilassi contro attacchi ricorrenti di artrite da CPP può essere ottenuta con la somministrazione di colchicina a bassi dosaggi (0,5-1 mg/dì) o con FANS a basso dosaggio in associazione a gastroprotezione, se indicata	B - D
Gli obiettivi terapeutici e le modalità di trattamento dei pazienti affetti da artrosi con CPPD sono le stesse dei pazienti affetti da sola artrosi senza CPPD	A
Le infiltrazioni locali di acido ialuronico in pazienti affetti da artrosi associata a CPPD potrebbero in alcuni casi scatenare attacchi di artrite da CPP, forse più a causa del microtrauma procurato dall'introduzione dell'ago in cavità articolare (con probabile mobilizzazione di cristalli) più che della sostanza iniettata	D
Per la forma di artrite cronica da CPPD, le opzioni farmacologiche in ordine di preferenza sono i FANS orali (in associazione a gastroprotezione, se indicata) con o senza colchicina (0,5-1 mg/dì), steroidi a bassi dosaggi, metotrexato e idrossiclorochina	A - D
Le eventuali condizioni associate, come iperparatiroidismo, emocromatosi o ipomagnesiemia, dovrebbero essere curate	A
Al momento, nessun trattamento previene la formazione dei cristalli di CPP e la loro dissoluzione e quindi non è necessario alcun trattamento per la forma asintomatica	D

La terapia della CPPD (vedi tabella 2 a pagina 211) si basa sui seguenti principi:

- l'attacco acuto di artrite da CPPD dovrebbe essere trattato in primo luogo localmente con applicazione di ghiaccio, riposo e infiltrazioni locali con steroidi. Un'infiltrazione dovrebbe essere sufficiente a risolvere il quadro senza necessità di ulteriori trattamenti sistemici o locali;
- la prevenzione degli attacchi acuti (se troppo frequenti) potrebbe essere ottenuta con la somministrazione di colchicina a basso dosaggio (0,5-1 mg/dì) o FANS a basso dosaggio eventualmente associati a gastroprotettori;
- nella forma cronica poliarticolare di artrite da CPPD può essere utile la somministrazione di metotrexato o di idrossiclorochina in associazione, se necessario, a FANS o colchicina a basso dosaggio;
- gli steroidi orali dovrebbero essere usati per brevi periodi e nei casi in cui la somministrazione di FANS è controindicata oppure non efficace;
- nella forma associata ad artrosi, il trattamento per questa dovrebbe essere continuato sia per via sistemica che per via locale. Se è necessario eseguire infiltrazioni locali con acido ialuronico, è consigliabile eseguire l'infiltrazione in eco-guida e associare per alcuni giorni la colchicina o FANS a basso dosaggio, per prevenire attacchi acuti di artrite all'articolazione trattata;
- se si associano condizioni come iperparatiroidismo, emocromatosi o ipomagnesiemia, dovrebbero essere curate.

Bibliografia

Ahern MJ et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust N Z J Med1987; 17: 301-04.

Al-Arfaj AS. The relationship between chondrocalcinosis and osteoarthritis in Saudi Arabia. Clin Rheumatol 2002; 21: 493-96.

Alvarellos A et al. Colchicine prophylaxis in pseudogout. J Rheumatol 1986; 13: 804-05.

Canhão H et al. Cross-sectional study of 50 patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal arthropathy. Clin Rheumatol 2001; 20: 119-22.

Chollet-Janin A et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. Arthritis Rheum 2007; 56: 688-92.

Cini R et al. Dissolution of calcium pyrophosphate crystals by polyphosphates: an in vitro and ex vivo study. Ann Rheum Dis 2001; 60: 962-67.

Cruz J et al. Molecular heterogeneity of prolactin in the plasma of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001; 44: 1331-35.

Das SK et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. Osteoarthr Cartil 2002; 10: 247-52.

Falsetti P et al. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis. J Rheumatol 2004; 31: 2242-50.

Filippou G et al. A "new" technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1126-28.

Filippou G et al. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study. Ann Rheum Dis. 2013 Mar 26. [Epub ahead of print]

Frediani B et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. Ann Rheum Dis 2005; 64: 638-40.

Geelhoed GW et al. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. Surgery 1989; 106: 1036-41.

Landewe RB et al. EULAR/EFORT Recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. Ann Rheum Dis 2010; 69: 12-19.

Lumbreras B et al. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. Ann Rheum Dis 2005; 64: 612-15.

Martínez Sanchis A et al. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninflamed joints of patients with CPPD related arthropathy. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1769-72.

Neame RL et al. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. Ann Rheum Dis 2003; 62: 513-18.

Neame R et al. Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal-associated Arthropathy. In: Hochberg MC, ed. Rheumatology, 4th Edition. New York: Elsevier, 2008.

Neogi T et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. Arthritis Rheum 2006; 54: 1822-28.

Netter P et al. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. Joint Bone Spine 2004; 71: 365-68.

Richette P et al. Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. Arthritis Rheum 2007; 57: 1496-501.

Richette P et al. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 711-15.

Salaffi F et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 819-28.

Shah K et al. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? J Emerg Med 2007; 32: 23-26.

Schlesinger N et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 331-34.

Schlesinger N. Response to application of ice may help differentiate between gouty arthritis and other inflammatory arthritides. J Clin Rheumatol 2006; 12: 275-76.

Swan A et al. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. Ann Rheum Dis 2002; 61: 493-98.

Viriyavejkul P et al. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. Osteoarthr Cartil 2007; 15: 232-35.

Zhang W et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 563-70.

Zhang W et al. Relative risk of knee chondrocalcinosis in siblings of index cases with pyrophosphate arthropathy. Ann Rheum Dis 2004; 63: 969-73.

Zhang Y et al. Association of sporadic chondrocalcinosis with a -4-basepair G-to-A transition in the 5'-untranslated region of ANKH that promotes enhanced expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate. Arthritis Rheum 2005; 52: 1110-17.

Zhang W et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis 2011; 70: 571-75.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrosi delle articolazioni periferiche

Definizione

L'artrosi è una malattia degenerativa delle articolazioni periferiche. E' la più comune malattia dell'apparato muscolo-scheletrico: colpisce circa 1/3 della popolazione anziana, nella quale è frequentemente causa di disabilità. L'artrosi può interessare una o più sedi articolari: le linee guida riguardano le localizzazioni più frequenti e di maggiore impatto clinico e assistenziale.

Clinica

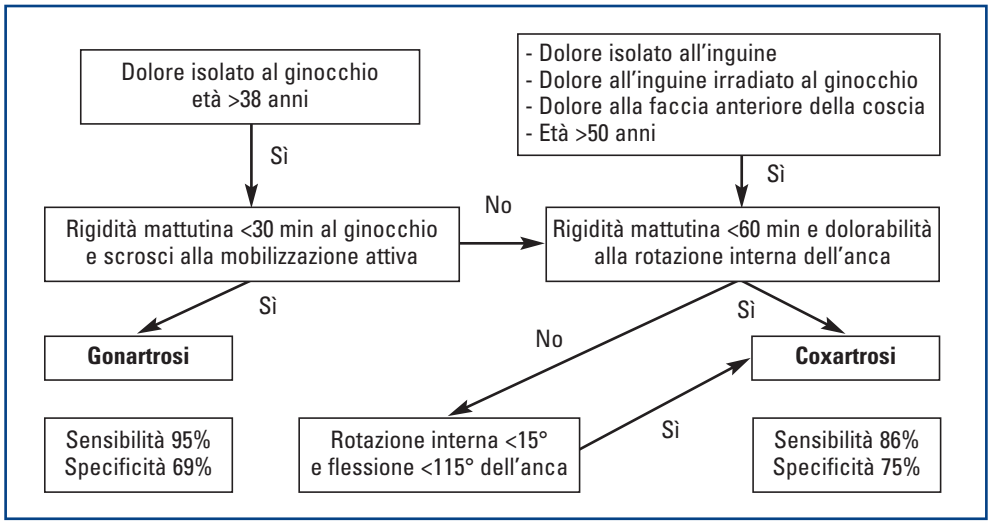
Le caratteristiche cliniche dell'artrosi sono le seguenti:

- il dolore recede con il riposo e si accentua con le sollecitazioni meccaniche;
- è presente rigidità articolare all'inizio del movimento;
- sono presenti segni clinici come scrosci articolari alla mobilizzazione attiva, dolorabilità e tumefazione dura dell'articolazione interessata.

Diagnosi

Per la diagnosi di artrosi delle articolazioni periferiche possono essere utilizzati i criteri classificativi clinici dell'American College of Rheumatology.

Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di artrosi dell'anca e del ginocchio



I criteri clinici per la diagnosi di artrosi della mano sono:
- dolore e rigidità alle mani per la maggior parte dei giorni del mese precedente;
- tumefazione dura di 2 o più fra le 10 articolazioni selezionate*;
- tumefazione molle in meno di 2 articolazioni metacarpo-falangee;
- tumefazione dura di 2 o più articolazioni interfalangee distali;
- deformonata di uan o più fra le 10 articolazioni selezionate.

(Sensibilità 94%, specificità 87%).
Per la conferma del sospetto diagnostico si esegue lo studio radiologico delle articolazioni interessate; in particolare, per:
- ginocchio: Rx in proiezione antero-posteriore sotto carico + latero laterale;
- anca: Rx bacino con proiezioni assiali dell'anca;
- mani: Rx mani.

Terapia

La terapia dell'artrosi si basa su provvedimenti farmacologici e su quelli non farmacologici (molto importanti per limitare i primi).
Gli obiettivi del trattamento sono:
- controllo del dolore;
- mantenimento della funzione articolare e limitazione della disabilità;
- rallentamento della progressione del danno articolare;
- evitare la tossicità da farmaci.

I provvedimenti non farmacologici riguardano le abitudini di vita che devono essere mirate al controllo del peso corporeo e all'esercizio fisico (per il rafforzamento muscolare, in particolar modo del quadricipite femorale (**racc. A**); importante è l'educazione del paziente (**racc. A**). Per l'artrosi femoro-rotulea si è dimostrato efficace il cosiddetto *taping* patellare che consiste nel fissare con un nastro cutaneo la rotula spinta medialmente (**racc. A**). Sono utili per l'artrosi del ginocchio anche alcune strategie di protezione articolare quali:
- solette valgizzanti (**racc. A**);
- ortesi del ginocchio (**racc. B**).

Per la rizoartrosi è utile un tutore che mantenga forzatamente il pollice in posizione corretta (*splint* di posizione) (**racc. A**) e per i noduli delle mani sono utili i bagni di paraffina (**racc. A**).
Gli algoritmi della figura 2 (a pag. 217) illustrano i presidi farmacologici e il loro rapporto rischio-beneficio.
I FANS sono controindicati in caso di insufficienza renale, alto rischio cardiovascolare, ulcera peptica; in ogni caso, vanno selezionati in base al rischio gastrointestinale e cardiovascolare (vedi tabella 3 a pag. 217).

*Le 10 articolazioni selezionate comprendono bilateralmente, la II e la III articolazione interfalangea prossimali e distali e l'articolazione trapezio-metacarpale.

Figura 2. Terapia sintomatica dell'artrosi

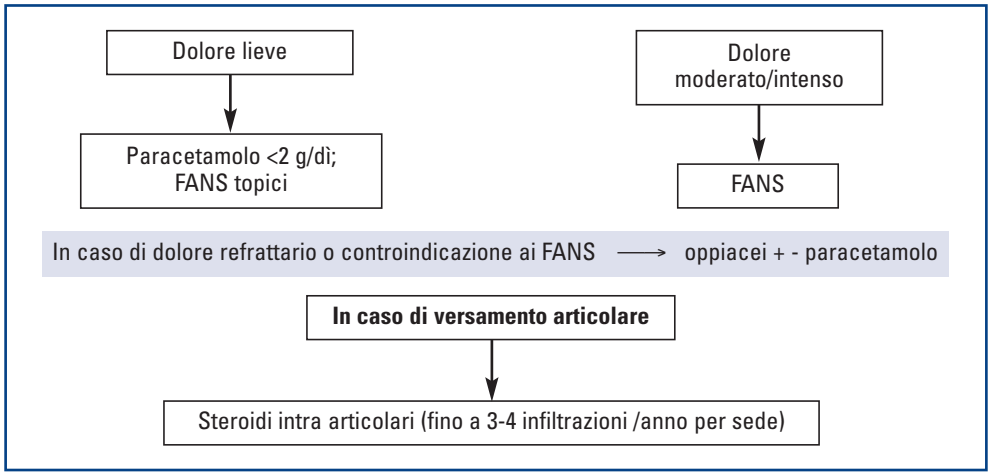


Tabella 3. Scelta del FANS più indicato

Rischio gastrointestinale		
Basso	**Medio**	**Alto**
FANS non selettivi	Coxib o FANS non selettivi + PPI	Ibuprofene/diclofenac + PPI o celecoxib + PPI
Rischio cardiovascolare		
Basso	**Medio**	**Alto**
FANS non selettivi Coxib non selettivi + PPI Ibuprofene/diclofenac + PPI	Naprossene + PPI	Evitare, se possibile, ogni FANS

Terapia di fondo nell'artrosi

La terapia di fondo ha lo scopo di ridurre il consumo di antinfiammatori e i farmaci proposti sono: condroininsolfato (**racc. B**):

- diacereina (**racc. B**);
- glucosamina solfato (**racc. B**);
- acido ialuronico intra articolare (**racc. A**).

Nei casi parzialmente refrattari alla terapia farmacologica o nei quali l'uso dei farmaci sia controindicato, può essere raccomandato il ricorso a:

- agopuntura;
- campi magnetici pulsanti;
- stimolazioni elettriche transcutanee;
- terapia termale.

Tutti questi provvedimenti hanno una **raccomandazione di tipo A**.

Indicazione al trattamento chirurgico

Qualora il dolore articolare sia refrattario alla terapia medica o si sviluppi disabilità significativa nelle attività quotidiane, si ricorre all'intervento chirurgico protesico.

Bibliografia

American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43: 1905-1915.

Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2001; 15: 609-26.

Burmester G et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis 2011; 70: 818-22.

Fioravanti A et al. Short- and long- term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. Am J Phys Med Rehabil 2010; 89: 125-32.

Flusser D et al. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis. Comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. J Clin Rheumatol 2002; 8: 197-203.

Forestier R et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial. Ann Rheum Dis 2009; 69: 660-65.

Garcia Rodriguez LA et al. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001; 12: 570-76.

Guidolin D et al. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate in primary osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cart 2001; 9: 371-81.

Hochberg MC et al. Pharmacological therapy of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2001; 15: 583-93.

Hochberg M et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012; 64: 465-74.

Hulme J et al. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD003523.

Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-55.

Jubb JW et al. Structure modification in osteoarthritis with intra-articular sodium hyaluronate of mol. Weight 500-730 kDa. Ann Rheum Dis 2001; 60: S46.

Kahan A et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study

on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2009; 60: 524-33.

Mannoni A et al. The epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population-based study in Dicomano, Italy. Ann Rheum Dis 2003; 62: 576-78.

Mazieres B et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. J Rheumatol 2001; 28: 173-81.

Osiri M et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD002823.

Pasquali Ronchetti I et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomised controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methyl-prednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. Rheumatology 2001; 40: 158-69.

Pelletier JP et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum 2000; 43: 2339-48.

Pendleton A et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000; 59: 936-44.

Penninx BW et al. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. Arch Intern Med 2001; 161: 2309-16.

Pipitone N et al. Magnetic pulse treatment for knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2001; 17: 190-96.

Toda Y et al. Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2001; 28: 2705-10.

Toda Y et al. Usefulness of an insole with subtalar strapping for analgesia in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. Arthritis Care Res 2002; 47: 468-73.

Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005; 64: 669-81.

Zhang W et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis 2009; 68: 8-17.

Zhang W et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 483-89.

SEZIONE 3.
Vasculiti e miscellanea reumatologica

Vasculiti

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Schönlein Henoch

Scopo di queste linee guida è dare indicazioni valide per una rapida diagnosi e corretto trattamento della sindrome di Schönlein Henoch (SSH) e ridurre le complicanze renali, acute e croniche che ne possono conseguire. Intento precipuo è quello di:

- definire segni e sintomi clinici, esami di laboratorio e diagnostica per immagini;
- indicare le prove di efficacia della terapia della fase acuta;
- indicare le prove di efficacia dei corticosteroidi nell'insorgenza del danno renale a breve e lungo termine.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida sono basate sui dati di letteratura oppure sono desunte dalla valutazione combinata di quanto derivato dalla pratica clinica e dall'opinione degli esperti. Le raccomandazioni più forti si basano su dati di alta qualità scientifica e sul forte consenso degli esperti. Le raccomandazioni più deboli derivano da dati di minore qualità scientifica.

Definizione

La sindrome di Schönlein Henoch (SSH) è causata da una vasculite sistemica leucocitoclastica dei vasi di piccolo calibro, IgA mediata, con decorso autolimitante. Nella forma classica il quadro clinico è dato dal coinvolgimento di cute, articolazioni, apparato gastrointestinale e reni. Si presenta comunemente con un *rash* purpurico a livello degli arti inferiori e delle natiche. Un terzo dei pazienti avrà una o più recidiva dei sintomi, entro 1-2 mesi, ma anche oltre 6 mesi dall'esordio. L'eziologia è sconosciuta, ma la malattia è spesso associata a infezioni delle prime vie respiratorie o a farmaci.

La prognosi è buona nella maggior parte dei casi, ma quella a lungo termine dipende dal coinvolgimento renale; le manifestazioni renali variano da una microematuria o lieve proteinuria isolata alla sindrome nefrotica e nefritica. Il decorso è più benigno nei bambini che negli adulti e adolescenti.

Non esiste una terapia specifica; nei casi non complicati è indicata solo una terapia di supporto. Non vi sono dati scientifici che raccomandino l'impiego dei corticosteroidi nel trattamento dei casi di SSH non complicati, in fase acuta o cronica.

Epidemiologia

La SSH è una malattia tipica dell'età pediatrica. Predilige i bambini tra i 3 e i 12 anni, con un rapporto maschi/femmine di 1,5:1. Il picco d'incidenza si ha intorno ai 5 anni: il 50% dei casi esordisce sotto i 5 anni e il 75% sotto i 10 anni.

E' rara prima del 2° anno di vita e negli adulti. Sono pochi i casi familiari, ma sono stati riportati casi in gemelli.
Ha una prevalenza stagionale, con il maggior numero di casi in autunno-inverno.
L'incidenza annua varia nei diversi paesi, con una media di 10-20/100.000 bambini/anno. Sembra più frequente nelle popolazioni ispaniche e di bassa condizione socio-economica, probabilmente per la maggiore incidenza di eventi infettivi, che sono i fattori scatenanti della malattia.

Eziologia

Vari agenti infettivi sono considerati possibili *trigger* della sindrome di Schönlein Henoch, in particolare lo streptococco beta emolitico di gruppo A, sebbene i pareri siano discordanti. E' riferita l'associazione fra infezioni virali e batteriche (varicella, morbillo, rosolia, *Mycoplasma pneumoniae, Bartonella hensealae* e *Helicobacter pylori),* punture d'insetti e vaccinazioni e la comparsa delle manifestazioni cliniche della SSH.
Sono stati osservati alcuni casi di SSH dopo la vaccinazione per influenza, nella pandemia d'influenza A da virus H1N1: 8 erano bambini, di cui 5 con precedente storia di malattie immunomediate o allergie.
Di recente, sono stati riportati casi di SSH/SSH-*like-syndrome*, in pazienti adulti in terapia con farmaci anti-TNF-alpha.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico della SSH è una reazione IgA mediata a differenti agenti scatenanti: vi sono diffusi depositi vascolari di IgA e infiltrazione leucocitaria delle pareti dei piccoli vasi di cute, articolazioni, intestino e rene.
In fase acuta, si osserva un aumento delle cellule T secernenti TGF-beta e aumentata secrezione di IgA con formazione d'immunocomplessi che si depositano nelle pareti dei vasi di piccolo calibro.

Clinica

L'esordio della SSH è per lo più acuto. Le caratteristiche manifestazioni cliniche appaiono in sequenza in pochi giorni, talora nell'arco di 1-2 settimane (vedi le tabella 1 e 2 a pag. 226).
Nella forma classica di SSH la triade sintomatologica iniziale è: porpora, artrite e dolori addominali. Le manifestazioni di tipo sistemico sono assenti o modeste, il bambino sta generalmente bene. Solo nel caso di persistenti dolori addominali, di comparsa di melena o ematesi, il paziente è molto sofferente.
Alcuni bambini hanno recidive, senza peraltro presentare un'evoluzione sfavorevole della malattia.

Tabella 1. Manifestazione cliniche tipiche della sindrome di di Schönlein Henoch

Manifestazioni cliniche tipiche	Percentuale di comparsa
Porpora palpabile	100
Artrite	75
Dolori addominali	45-75
Malattia renale	40-50

Tabella 2. Manifestazione cliniche infrequenti della sindrome di di Schönlein Henoch

- Sanguinamento gastrointestinale
- Complicanze neurologiche per vasculite cerebrale
- Emorragia polmonare
- Vasculite testicolare

Porpora non trombocitopenica

Nella maggior parte dei casi, il bambino con SSH si presenta al medico con un quadro cutaneo caratterizzato da porpora palpabile (lesioni percepibili al tatto), petecchie ed ecchimosi. La porpora palpabile è la manifestazione cutanea caratteristica dell'SSH, indispensabile per la diagnosi, ma non sufficiente, perché può essere presente anche in altre vasculiti.
La porpora è localizzata nelle zone di maggiore pressione, arti inferiori, natiche e, più raramente, volto, tronco ed estremità superiori. Le lesioni cutanee variano da piccole petecchie a larghe ecchimosi, raramente a bolle emorragiche.
Tendono a manifestarsi a gruppi e a *poussée*, con una durata variabile da pochi giorni a un mese e a recidivare, anche dopo un anno dal primo episodio. In alcuni bambini si rileva edema emorragico a livello scrotale, con possibile rischio di torsione del testicolo.

Dolori addominali

Nel 10-30% dei casi, l'esordio dell'SSH è subdolo con dolori addominali, che possono essere molto forti e simulare un addome acuto, mentre la porpora compare solo in una fase successiva. Il più delle volte, invece, le manifestazioni gastrointestinali, che compaiono in circa 1/3 dei casi, seguono la comparsa della porpora da alcuni giorni fino a una settimana. La vasculite della parete intestinale può (raramente) portare a invaginazione intestinale, per lo più del tratto ileo-ileale, a gangrena e perforazione intestinale con conseguente grave emorragia addominale.

Artrite

L'artrite è presente nel 75% dei casi. Interessa le grandi articolazioni degli arti inferiori, ginocchio e caviglia, ma anche altre sedi possono essere interessate quali polsi, gomiti e piccole artico-

lazioni delle mani. Le articolazioni sono tumefatte e molto dolenti. La sintomatologia tende a regredire in pochi giorni senza esiti invalidanti. In pochi casi l'artrite precede le manifestazioni cutanee.

Malattia renale

Il coinvolgimento renale si ha in circa il 45-50% dei bambini con SSH e si manifesta dopo la porpora, l'artrite e i dolori addominali (solo eccezionalmente prima).
I segni e sintomi variano dall'ematuria microscopica e lieve proteinuria alla sindrome acuta nefritica o nefrotica.
Nella maggior parte dei casi le manifestazioni renali lievi sono presenti nel primo mese della malattia e si risolvono in 3-6 mesi, senza sequele.
Nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti l'evoluzione del danno renale è più grave e il rischio d'insufficienza renale (raramente terminale) è più alto.

Diagnosi

La diagnosi si pone sulla base dei criteri diagnostici EULAR/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology Europe Society):
- porpora (palpabile, a gruppi) o petecchie prevalenti agli arti inferiori, non correlate a
- trombocitopenia: obbligatoria

più almeno 1 dei 4 seguenti segni/sintomi:
- dolore addominale diffuso, di tipo colico, inclusa l'invaginazione intestinale e il sanguinamento gastrointestinale;
- istopatologia: vasculite leucocitoplastica con depositi di IgA o GN a depositi prevalenti di IgA;
- artrite/artralgia: artrite acuta con tumefazione articolare o dolore con limitazione funzionale; artralgia, dolore acuto senza tumefazione o limitazione;
- coinvolgimento renale: proteinuria >0,3 g/24 h; albumina/creatinina ratio >30 mmol/mg o ≥2+ nello *stick* urina; ematuria, cilindri di GR >5 GR nel sedimento urinario o cilindri di GR.

Sono elementi di sospetto di SHH in un bambino piccolo o in età scolare i seguenti dati:
- artrite di una grande articolazione;
- dolori addominali;
- porpora cutanea agli arti inferiori e/o alle natiche;
- assenza d'importanti manifestazioni sistemiche.

Esami di laboratorio

Gli esami ematochimici di prima istanza sono:
- creatininemia, urea;
- VES, PCR;
- Emocromo completo con formula leucocitaria;

- ALT, AST;
- TASLO;
- fibrinogeno;
- esame delle urine;
- ricerca del sangue occulto nelle feci;
- dosaggio delle IgA.

Gli esami di laboratorio mostrano indici di flogosi per lo più nella norma, aumento delle IgA e talora alterazioni urinarie (microematuria, proteinuria).

Indagini strumentali

Sono utili soprattutto per diagnosticare eventuali complicanze:
- ecografia dell'addome, in caso di forti dolori addominali;
- visita chirurgica, in caso di sospetta invaginazione intestinale;
- biopsia cutanea, nei casi dubbi;
- biopsia renale, in caso di persistente e progressiva malattia renale.

Terapia

Nei casi a decorso regolare la terapia è di supporto per mantenere una buona idratazione, l'equilibrio elettrolitico e un buono stato nutrizionale.
Per il dolore articolare e addominale si usano analgesici, paracetamolo; se è presente l'orchite, un breve ciclo di steroidi orali risolve rapidamente la flogosi e riduce il rischio di torsione del testicolo. Gli steroidi sono indicati nei casi gravi, con melena, forti dolori addominali, interessamento renale (glomerulonefrite) e porpora estesa e persistente: non prevengono l'insorgenza del danno renale. Possono essere necessari farmaci per il controllo di un'eventuale ipertensione.

Tabella 3. Terapia della sindrome di Schönlein Henoch

Terapia	Livello di prova e raccomandazione
Idratazione, controllo elettrolitico	IV, A
Analgesici: paracetamolo per controllo dolore articolare e addominale	IV, A
Terapia antibiotica: amoxicillina per eradicare lo SBEGA se fattore scatenante	I, A
Breve ciclo di steroidi per via orale in caso di orchite	IV, A
Steroidi per via orale o boli ev in caso di: porpora estesa e prolungata, dolori addominali intensi, manifestazioni renali importanti	IV, A
Ciclofosfamide, micofenolato mofetile, plasma exchange nella GN aggressiva e rapidamente progressiva	I, A
Anti-CD20 in caso di vasculite grave	IV, A

Prognosi

La SSH è una malattia essenzialmente benigna in oltre il 90% dei pazienti in età pediatrica. Nell'adolescente e nell'adulto il decorso è più lungo ed è maggiore il rischio di complicanze renali sia in fase acuta sia a lungo termine.
Ipertensione e alterata funzione renale si osservano in 1/3 dei casi a esordio con sindrome nefrosica o nefritica; la sola ematuria, con o senza proteinuria, ha esito favorevole in oltre l'80% dei pazienti.
La malattia, seppur in rarissimi casi, può avere un esito letale in fase acuta per vasculite cerebrale e nel decorso per complicanze renali o gastrointestinali: emorragia addominale massiva, invaginazione intestinale, perforazione e infarto intestinale.
All'esordio sono imprevedibili la durata delle manifestazioni cliniche e le recidive, così come è difficile predire chi svilupperà glomerulonefrite e/o insufficienza renale. Il rischio d'insufficienza renale terminale (IRT) è intorno all'1,5-3%.

Monitoraggio

Ai pazienti con SSH non complicata si consiglia di eseguire un esame urine:
- quotidiano i primi giorni;
- settimanale nel 1° mese;
- mensile fino 6 mesi.

Nei pazienti con coinvolgimento renale: controllo urine e degli esami ematologici di funzionalità renale secondo le indicazioni del nefrologo e la gravità del quadro clinico renale.

Bibliografia

Bartolozzi G. Effetto dei corticosteroidi nel trattamento della porpora di Schönlein-Henoch Medico e Bambino 2007; http://www.medicoebambino.com/_psh_corticosteroidi_renale_schonlein_henoch_porpora

Bowman P et al. Question 1: should steroids be used to treat abdominal pain caused by Henoch-Schonlein purpura? Arch Dis Child 2012; 97: 999-1000.

McCarthy et al. Clinical practice: diagnosis and management of Henoch Schönlein purpura. Eur J Pediatr 2010; 169: 643-50.

Ozen S et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Ann Rheum Dis 2010; 69: 798-806.

Rajagopala S et al. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. Semin Arthritis Rheum 2013; 42: 391-400.

Ren P et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Am J Nephrol 2012; 36: 271-77.

Rolle AS et al. Etanercept-induced Henoch-Schönlein purpura in a patient with ankylosing spondylitis. J Clin Rheumatol 2013; 19: 90-93.

Watson L et al. Henoch Schonlein Purpura. A 5-year review and proposed pathway. PLoS One 2012; 7: e29512.

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'arterite temporale

Definizione

L'arterite di Horton o arterite temporale (AT) o arterite a cellule giganti (ACG), è una vasculite granulomatosa che colpisce le arterie di medio e grosso calibro, con preferenza per le arterie extracraniche del capo e del collo (arterie temporali superficiali, arterie oftalmiche, ciliari posteriori e vertebrali), ma con possibilità di coinvolgimento anche dell'aorta e delle sue principali diramazioni. L'eziologia della ACG non è stata ancora chiarita; secondo l'ipotesi attualmente più accreditata, l'eziopatogenesi della AT sarebbe verosimilmente multifattoriale con l'interazione di fattori di natura genetica, infettiva e immunologica: in un individuo geneticamente suscettibile, si innescherebbe una abnorme risposta immunitaria contro antigeni di verosimile natura infettiva.

Epidemiologia

La ACG colpisce comunemente la popolazione caucasica, raramente gli asiatici e gli africani. E' stata scoperta una correlazione positiva tra incidenza e incremento della latitudine; la più alta incidenza annuale, infatti, è stata osservata nel nord dell'Europa e degli Stati Uniti con 15-25 casi ogni 100.000 abitanti ultracinquantenni.
Le donne sono colpite da 2 a 6 volte più frequentemente degli uomini. In entrambi i sessi l'incidenza aumenta con l'età: rari i casi sotto i cinquanta anni.

Clinica

La ACG è una malattia estremamente eterogenea: le sue manifestazioni cliniche possono essere numerose e variegate, correlabili alle arterie colpite dal processo infiammatorio. Il sospetto diagnostico di AT si basa sui segni e sintomi rilevati durante la valutazione clinica del paziente e sui dati di laboratorio. Nella forma tipica di AT i sintomi presentati dal paziente possono essere suddivisi in sintomi cranici, sintomi generali, sintomi della polimialgia reumatica e sintomi legati all'interessamento dei grossi vasi.

Sintomi cranici

I sintomi dell'arterite sono:

- cefalea: presente in più del 60% dei pazienti con ACG. Può essere un sintomo d'esordio o comunque comparire precocemente nel corso della malattia. Il dolore è comunemente localizzato

alle regioni temporali, più raramente alle occipitali, ma può essere anche diffuso e scatenato dallo spazzolarsi i capelli;
- dolenzia dello scalpo: particolarmente intorno alle arterie temporali e occipitali. A carico della cute del capo e del cuoio capelluto possono comparire raramente ulcerazioni, noduli e aree di necrosi;
- anomalie dell'arteria temporale: può presentarsi ispessita, nodulare, dolorabile, con pulsatilità ridotta o assente e talvolta rossa e chiaramente visibile;
- disturbi visivi: presenti in più del 70% dei pazienti e causati dall'occlusione di varie arterie orbitali e oculari. La manifestazione più grave, la cecità, può essere il sintomo d'esordio della ACG, ma, più frequentemente, tende a seguire gli altri sintomi dopo numerose settimane o mesi. La perdita della vista è di solito permanente, improvvisa e indolore; può variare dall'annebbiamento della vista, alla perdita di una parte del campo visivo, alla cecità completa. Se il paziente non è trattato aggressivamente vi è un alto rischio di coinvolgimento del secondo occhio: le manifestazioni oculari costituiscono una vera e propria emergenza oftalmica, ma se sono identificate e trattate con urgenza, la cecità è quasi del tutto prevenibile. La lesione oculare più comune, derivante dall'occlusone delle arterie ciliari posteriori e più raramente dall'occlusione dell'arteria centrale della retina e della arteria oftalmica, è la **neuropatia ottica ischemica anteriore (AION)** che di solito causa la perdita completa della vista. Le caratteristiche suggestive di AION su base arteritica sono: sintomi sistemici di ACG, aumento della VES, *amaurosis fugax* seguita rapidamente da cecità completa, disco ottico edematoso, pallido, bianco-gessoso (da occlusione delle arterie cilioretiniche per arterite) e precoce non riempimento della coroide all'angiografia. Disordini della motilità extraoculare e diplopia sono di solito transitori, non associati alla perdita visiva e causati dall'ischemia dei muscoli extraoculari o dei nervi oculomotori;
- *claudicatio* dei masseteri con dolore, debolezza o trisma alla masticazione che si riducono con il riposo. È presente in più del 67% dei pazienti e provocata dall'arterite dell'arteria mascellare che causa ischemia dei muscoli masticatori;
- manifestazioni audiovestibolari quali sordità e vertigini;
- manifestastioni orali quali dolore e formicolio a lingua, bocca e gola, tumefazione di testa e collo, disartria e disfagia.

Sintomi sistemici

Sono presenti nella quasi totalità dei pazienti e legati alla reazione infiammatoria sistemica. Sono sintomi del tutto aspecifici, quali: **malessere, astenia, febbricola, perdita di peso, anoressia e sudorazione notturna.** Se la flogosi interessa solo l'aorta e i grossi vasi, in assenza di manifestazioni ischemiche, i sintomi costituzionali e l'elevazione degli indici di flogosi possono essere gli unici segni di ACG. La AT, quindi, va sempre ricordata come possibile diagnosi in caso di febbre di origine sconosciuta, perdita inspiegata di peso, elevazione inspiegata degli indici aspecifici di flogosi.

Sintomi di polimialgia reumatica (PMR)

Nel 40-60% dei pazienti PMR e AT sono associate; possono essere presenti contemporaneamente o in tempi successivi nello stesso paziente e hanno importanti elementi comuni, di ordine epi-

demiologico, ezio-patogenetico, clinico e terapeutico. I sintomi della PMR sono il dolore muscolare intenso e la rigidità, particolarmente accentuata dopo il riposo, a carico dei cingoli scapolare e pelvico e del tronco; tali manifestazioni sono accompagnate da sintomi generali e aumento marcato degli indici di flogosi e rispondono prontamente al trattamento steroideo.

Sintomi legati all'interessamento di aorta e grossi vasi

Il coinvolgimento di aorta e grossi vasi è stato dimostrato in circa l'87% dei pazienti. La flogosi della parete arteriosa porta allo sviluppo di stenosi a carico delle principali branche dell'aorta e allo sviluppo di aneurismi aortici. In questi casi, si possono riscontrare sintomi dovuti alla stenosi dei vasi degli arti superiori, quali *claudicatio* degli arti superiori, parestesie periferiche, fenomeno di Raynaud e, raramente, gangrena, associati ai seguenti rilievi obiettivi: presenza di soffi arteriosi, riduzione o assenza dei polsi periferici, differenza della pressione arteriosa sistolica tra le due braccia. L'aortite è clinicamente silente nella maggior parte dei pazienti; può talvolta manifestarsi come dolore acuto alla schiena, più frequentemente in sede lombare. Accanto a tali manifestazioni può presentarsi una sintomatologia cosiddetta "distrettuale", imputabile all'insulto ischemico a carico della sede irrorata dal vaso colpito dal processo vasculitico. Possono quindi esserci manifestazioni neurologiche (emiparesi, neuropatie periferiche, depressione, stato confusionale e disorientamento spazio-temporale), cardiovascolari (angina, infarto del miocardio, cardiomiopatia, insufficienza valvolare aortica e aneurismi), gastroenterici (infarto intestinale da occlusione dell'arteria mesenterica).

Diagnosi

Si può parlare di ACG quando sono presenti almeno tre dei cinque criteri classificativi dell'American College of Rheumathology (ACR) del 1990, sotto elencati:

- età d'insorgenza ≥50 anni;
- cefalea di recente insorgenza (nuovo inizio o nuovo tipo di dolore localizzato alla testa);

anomalie dell'arteria temporale (dolorabilità o ridotta pulsatilità);

- elevazione della VES (≥50 mm/h);
- alterazione all'esame bioptico dell'arteria mostrante vasculite caratterizzata da un infiltrato prevalentemente mononucleato o da flogosi granulomatosa con cellule giganti multinucleate.

Esami di laboratorio

Sono fondamentali per la formulazione della diagnosi di ACG; le alterazioni sierologiche tipiche sono:

- elevazione marcata degli indici aspecifici di flogosi (VES, PCR e fibrinogeno);
- alterazioni dell'esame emocromocitometrico quali anemia normocromica normocitica e trombocitosi;
- lieve aumento di transaminasi e fosfatasi alcalina;
- positività degli anticorpi anti-cardiolipina.

Esame istologico

La biopsia dell'arteria temporale (TAB) è il *gold standard* per la diagnosi di ACG. Deve essere eseguita il prima possibile in ogni paziente sospettato di avere AT o AION per stabilire la diagnosi: una TAB positiva conferma la diagnosi, ma un risultato negativo non la esclude. L'alto tasso di falsi negativi (10-25%) è legato a numerose variabili quali: lunghezza insufficiente del campione prelevato (il campione dovrebbe essere di almeno 2,5 cm), presenza di lesioni a salto e durata del trattamento steroideo prima della biopsia. Il trattamento steroideo riduce i risultati bioptici positivi, tuttavia la sensibilità non è inficiata significativamente se la TAB viene eseguita entro due settimane dall'inizio della terapia. L'aspetto istologico dell'ACG è uno dei più caratteristici tra i disordini vascolari. Si tratta di una panarterite delle arterie di grande e medio calibro. L'interessamento è irregolare, con lesioni a salto e cioè con aree colpite dall'infiammazione, separate da aree indenni; nella fase acuta si formano granulomi a cellule giganti, in stretta prossimità della lamina elastica interna, che appare disgregata. Più raramente, l'infiltrato flogistico (linfociti, macrofagi e cellule giganti) può essere limitato solo all'avventizia o ai *vasa vasorum*.

Indagini strumentali

Ecocolordoppler dell'arteria temporale: è un test diagnostico utile e non invasivo che, combinando le immagini in tempo reale con la determinazione della velocità di flusso tramite doppler, permette la stima sia dell'anatomia vascolare sia dello stato luminale. Il reperto specifico di ACG all'ecografia è un ispessimento, un alone (*halo)* ipoecogeno della parete arteriosa dovuto all'edema, è possibile riscontrare anche stenosi o occlusioni. La terapia, iniziata prima dell'ecografia, può sopprimere l'edema di parete con scomparsa del segno dell'*halo*. I falsi negativi sono dovuti anche alla presenza di un infiltrato infiammatorio limitato all'avventizia, mentre risultati falsi positivi si possono riscontrare in patologie infettive. Il risultato positivo quindi aiuta a formulare la diagnosi di ACG, mentre un esito negativo non la esclude.

Risonanza magnetica (RM): permette lo studio sia delle arterie craniche sia dei grossi vasi. Può mostrare irregolarità, restringimenti e stenosi arteriose ed edema della parete vascolare che si manifesta come un'intensificazione del contrasto murale. La RMN può essere utile per identificare il tratto di arteria più interessato dalla flogosi e quindi più adatto a essere biopsiato e per valutare l'impegno dei grossi vasi. Anche in questo caso, con l'inizio del trattamento steroideo il contrasto murale legato all'edema si riduce rapidamente.

2-deossi-2-fluoro-D-glucosio tomografia a emissione di positroni (FDG-PET): tale tecnica può essere utile per la diagnosi dell'ACG, per la valutazione della sua estensione e della sua risposta al trattamento e per l'identificazione di eventuali riacutizzazioni. La PET presenta due vantaggi essenziali e cioè permette di analizzare l'intero corpo in un'unica occasione e di visualizzare tutte le regioni vascolari in una sola immagine; inoltre, basandosi sull'*uptake* di FDG da parte delle cellule con metabolismo accelerato (come sono le cellule infiammatorie) aiuta a valutare l'estensione e l'attività della malattia. I suoi principali limiti sono gli alti costi, una disponibilità non

ancora estesa e la bassa risoluzione spaziale, per cui visualizza solo i vasi con un diametro di almeno 4 mm. L'interessamento delle arterie temporali, che hanno un diametro intorno al millimetro (può arrivare a 2-3 mm a causa dell'ispessimento edematoso della parete) non è, quindi, documentabile con la PET.

Angiografia con fluoresceina del fondo dell'occhio: tipicamente mostra difetti di riempimento interessanti la coroide che possono essere a chiazze o generalizzati, peripapillari o periferici. La non perfusione coroidea massiva è vista in presenza di AION. Si può scoprire anche occlusione dell'arteria centrale della retina. Questi reperti sono visualizzabili entro pochi giorni dall'inizio dei processi ischemici, prima dello sviluppo di un circolo collaterale.

Diagnosi differenziale

Si devono escludere altre cause di cefalea, AION non su base artritica, altre forme di vasculite.
Va indagato su altre possibili cause di elevazione della VES per escludere quelle infettive o neoplastiche eseguendo:
- Rx torace;
- ecografia addominale;
- eco pelvi + PAP test + mammografia;
- *marker* tumorali;
- ricerca del sangue occulto, eventuale colonscopia e/o EGDS;
- citologia urinaria, PSA ed eventuale visita urologica;
- ortopantomografia;
- ecocardiogramma.

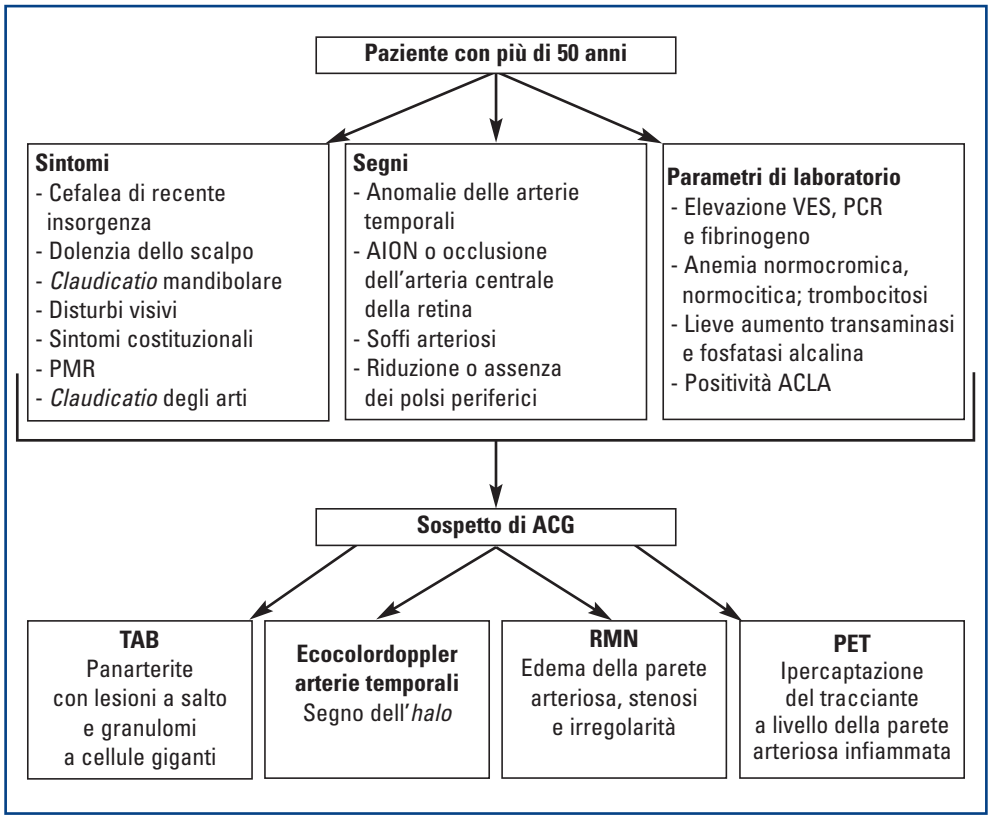
Terapia

Corticosteroidi sistemici

Sono i farmaci universalmente riconosciuti per il trattamento dell'ACG dal momento che alleviano rapidamente i sintomi e riducono l'incidenza di complicanze (**livello di prova 3, racc. C**).
È universalmente riconosciuta la necessità di iniziare rapidamente la terapia steroidea dopo aver formulato la diagnosi di ACG o anche quando questa sia fortemente sospetta; rimane ancora controverso il dosaggio e la durata del trattamento steroideo. I regimi di trattamento individuale sono formulati sulla base di:
- presentazione clinica;
- gravità dei sintomi;
- risposta del paziente alla terapia e comparsa di effetti collaterali.

Inizialmente, i corticosteroidi dovrebbero essere somministrati a un dosaggio sufficiente a ottenere un buon controllo sintomatico con riduzione della VES; successivamente, dovrebbero essere mantenuti alla più bassa dose in grado di controllare i sintomi e l'abbassamento della VES.

Figura 1. *Flow chart* per la diagnosi di ACG



Fase di attacco:

- pazienti con ACG non complicata (senza sintomi visivi e/o neurologici): la dose iniziale è di 1 mg/Kg/dì di prednisolone (massimo 60 mg/dì); tale dose deve essere mantenuta per 4-6 settimane, fino alla scomparsa dei sintomi e alla normalizzazione dei parametri di laboratorio;
- pazienti con ACG complicata (con sintomi visivi e/o neurologici) si inizia con 250 mg-1 g/dì per 3-5 giorni di metil-prednisolone ev e si prosegue con 60 mg/dì di prednisolone a scalare come per i pazienti al punto 1.

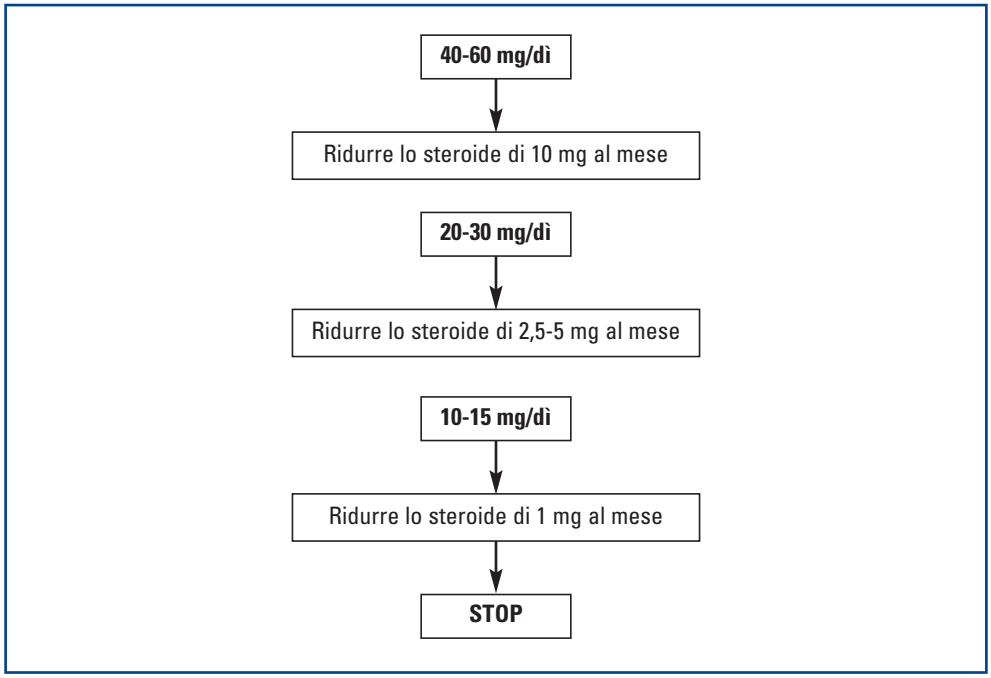
La riduzione dello steroide deve essere attuata lentamente (vedi la figura 2 a pag. 237), monitorando costantemente la sintomatologia e gli indici di flogosi; in caso di segni o sintomi di riacutizzazione della patologia il dosaggio dello steroide andrà nuovamente incrementato.

Dopo una durata media di trattamento di circa due anni è possibile tentare la sospensione dello steroide, tuttavia alcuni pazienti non riescono a sospenderlo completamente, pena la riattivazione della patologia o la comparsa d'insufficienza surrenalica secondaria.

Vanno monitorati:

- pressione arteriosa;
- glicemia;

Figura 2. Schema di riduzione dello steroide



- comparsa di glaucoma e/o cataratta.

E' necessario associare:

- gastroprotezione;
- terapia osteoprotettiva (calcio, vitamina D associati o meno ai bisfosfonati in relazione ai valori densitometrici.

Immunosoppressori

Nei casi con scarsa risposta agli steroidi o con effetti indesiderati è possibile introdurre farmaci steroide-risparmiatori i quali permettono un miglior controllo della malattia riducendo la dose cumulativa e la tossicità degli steroidi. Il farmaco universalmente riconosciuto in questo senso è il metotrexato (**livello di prova Ia, racc. B**) utilizzato al dosaggio di 10-15 mg/settimana. Nei pazienti in cui il metotrexato sia controindicato o non tollerato, una valida alternativa può essere l'azatioprina, al dosaggio di 2-2,5 mg/Kg/dì.

Farmaci biologici

Numerosi farmaci biologici (anti-TNFa, anti-CD20, anti-recettore dell'IL6 tocilizumab) sono stati testati per il trattamento della ACG; per quanto riguarda anti-TNFa e tocilizumab attualmente non esiste una prova sufficiente dell'efficacia di tali farmaci che ne giustifichi l'uso in monote-

rapia o come farmaci di prima linea (insieme agli steroidi) nelle ACG di nuova diagnosi (**livello di prova Ib, racc. A**).
Sia gli anti-TNFa sia tocilizumab possono essere usati in pazienti con ACG con 2 o più riacutizzazioni o recidive di malattia nonostante un adeguato trattamento con steroidi e con uno o più immunosoppressori (**livello di prova IV, racc. C**). Se dopo 4 mesi dell'inizio del trattamento non si osserva alcun miglioramento il farmaco biologico deve essere sospeso.

Acido acetilsalicilico

Nei pazienti con ACG è aumentato il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Tale rischio si ridurrebbe con l'assunzione di basse dosi di aspirina (75-150 mg/dì) che dovrebbe quindi essere prescritta a tutti i pazienti con ACG, in assenza di controindicazioni (**livello di prova III, racc. C**).

Monitoraggio

Clinico

Vanno monitorati i sintomi, le condizioni fisiche generale, la comparsa di effetti collaterali degli steroidi.

Ematochimico

Monitorare: VES, PCR, fibrinogeno, emocromo, glicemia, funzione epatica e renale.

Strumentale

Rx torace ogni due anni per valutare l'eventuale comparsa di aneurisma dell'aorta.
Altre metodiche di *imaging*, se necessarie, in relazione alla sintomatologia.

Bibliografia

Kawasaki A et al. Giant cell arteritis: an update review. Acta Ophthalmologica 2009: 87: 13-32.

Mukhtyar C et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-23.

Ness T et all. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 376-86.

Pipitone N et al. Reccomendations of the Italian Society of Rhematology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S139-61.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della crioglobulinemia

Definizione

Il termine crioglobulinemia si riferisce alla presenza nel siero di una o più immunoglobuline, che precipitano a temperature inferiori a 37 gradi e si dissolvono con il riscaldamento (Brouet 1975). In base alla classificazione di Brouet, si distinguono 3 tipi di crioglobuline: di tipo I, caratterizzate da una immunoglobulina monoclonale isolata; di tipo II, o miste, composte da una immunoglobulina G (IgG) policlonale e da un fattore reumatoide IgM kappa di origine monoclonale; di tipo III, costituito da IgG e fattore reumatoide policlonali. Oggi è noto che esistono crioglobuline oligoclonali o microeterogenee, che rappresentano una condizione intermedia tra le tipo II e le tipo III (Della Rossa 1999).
Le crioglobuline tipo II rappresentano l'80% circa di tutte le crioglobuline. Esse sono associate quasi invariabilmente all'infezione cronica da epatite C (HCV). Esistono, tuttavia, crioglobulinemie non da HCV, associate a malattie autoimmuni sistemiche, quali la sindrome di Sjogren o altre connettiviti e un piccolo gruppo correlate all'infezione da HBV (Ramos Casals 2012).

Epidemiologia

La prevalenza della crioglobulinemia non è geograficamente omogenea; infatti, questa condizione è più frequente nell'Europa del sud rispetto a quella del nord o al Nord America. La distribuzione geografica sembra essere strettamente correlata alla presenza endemica dell'infezione da HCV (Ferri 1991). Tra i diversi genotipi HCV, il genotipo 2 è stato descritto in soggetti con epatite affetti da crioglobulinemia con maggior frequenza che nei portatori cronici dell'infezione da HCV senza crioglobulinemia (Ferri 1998). In soggetti con infezione da HCV è stata riportata una prevalenza di crioglobuline sieriche dal 19% al 50%; tuttavia, la sindrome crioglobulinemica conclamata colpisce una percentuale inferiore di soggetti, pari al 15-30% e il 5-10% di tutti i soggetti affetti da HCV (Sansonno 2007).

Clinica

La malattia ha un decorso caratterizzato tipicamente da periodi di riesacerbazione e remissione. La manifestazione tipica di esordio è la **porpora**, con caratteristico decorso intermittente, non pruriginosa, che coinvolge più frequentemente le estremità inferiori, dove la stasi venosa favorisce la deposizione di crioglobuline. Tuttavia, nelle forme diffuse e gravi di malattia, può coinvolgere l'addome, il torace e, più raramente, le estremità superiori. L'associazione con ulcere alle estremità inferiori è già presente all'esordio nel 22% dei pazienti. Istologicamente, la porpora è

caratterizzata da vasculite del derma, con un grado variabile d'interessamento dell'interstizio sottocutaneo (Gorevich 1980).
Il fenomeno di Raynaud è un'altra manifestazione relativamente frequente e colpisce il 25% dei pazienti all'esordio della malattia. Generalmente è modesto e non associato ad alterazioni del trofismo cutaneo.
Le artralgie sono presenti nella maggioranza dei casi e solitamente hanno un andamento intermittente. Occasionalmente può manifestarsi un'artrite franca. In corso d'infezione da HCV sono stati descritti 2 tipi di artrite:

- artrite mono/oligoarticolare intermittente che coinvolge le articolazioni di medio calibro (quasi sempre associata a positività delle crioglobuline);
- artrite poliarticolare simmetrica, indistinguibile clinicamente da una artrite reumatoide.

L'artrite HCV correlata tuttavia è generalmente meno grave dell'artrite reumatoide: non è erosiva e non è associata a positività degli anticorpi anti peptide citrullinato (Bombardieri 2004).
L'impegno renale è una delle manifestazioni più gravi della crioglobulinemia e colpisce all'incirca un terzo dei pazienti. Istologicamente, si tratta quasi invariabilmente di una glomerulonefrite membrano-proliferativa con un grado variabile d'interessamento interstiziale e vascolare. Clinicamente, l'interessamento renale varia da una proteinuria isolata a una sindrome nefritica. Il decorso di malattia è generalmente caratterizzato da periodi di esacerbazione e remissione e se non trattato adeguatamente può esitare in insufficienza renale (14% dei casi) (Sansonno 1997).
Un'altra manifestazione frequente della crioglobulinemia è la neuropatia periferica. La sua frequenza reale è spesso sottostimata, per il decorso clinico indolente. Sintomi soggettivi indicativi di neuropatia periferica sono, però, riscontrabili in oltre il 90% dei pazienti, mentre manifestazioni obiettive e anomalie elettrofisiologiche si rilevano nella metà dei casi (Ferri 1992).
Una neuropatia motoria isolata è di riscontro meno frequente (circa 5%), ma invalidante. L'insulto nervoso può avere molte cause, inclusa la demielinizzazione immunomediata, la vasculite e l'occlusione dei *vasa nervorum* da parte delle crioglobuline. Gli studi istologici mostrano vasculite dei *vasa nervorum* con degenerazione assonale. La correlazione trovata tra i livelli sierici di crioglobuline e vari reperti neurologici suggerisce che un meccanismo mediato da immunocomplessi potrebbe essere responsabile del danno neurologico (Ferri 1992, Caniatti 1996).
L'impegno epatico è presente in più di 2/3 dei pazienti, generalmente asintomatico, ma con reperti istologici di cirrosi in circa 1/3 dei pazienti (Ferri 2008).
L'infezione cronica da HCV, indipendentemente dalla presenza di crioglobuline, determina un rischio aumentato di sviluppare un linfoma, ma il rischio è più alto in soggetti affetti da crioglobulinemia. I linfomi HVC correlati sono rappresentati da vari tipi istologici, più frequentemente linfomi non Hodgkin. La crioglobulinemia è frequentemente associata a un disordine linfoproliferativo di lieve entità, con infiltrati linfoidi monoclonali IgM k nei tratti portali, nella milza e nel midollo osseo, responsabili della sintesi del fattore reumatoide IgM k. Nel 5% dei casi, questa malattia linfoproliferativa benigna può evolversi in un linfoma conclamato (Monti 2005). Quale sintomo di presentazione di un linfoma, si può osservare il rapido declino o la scomparsa delle crioglobuline, talvolta associato a livelli inappropriatamente elevati di C4. Inoltre, bassi livelli di gamma globuline nel contesto di una crioglobulinemia HCV correlata, possono precedere la diagnosi di linfoma (Geri 2010).

Altre manifestazioni della sindrome crioglobulinemica sono la sindrome *sicca*, la tumefazione parotidea ricorrente, le linfoadenomegalie, l'impegno polmonare. Manifestazioni meno frequenti, ma potenzialmente letali, sono la sindrome da iperviscosità e la vasculite disseminata (con frequente interessamento addominale e più raro interessamento cardiovascolare).

Prognosi

I soggetti con crioglobulinemia hanno un tasso di mortalità più alto rispetto alla popolazione generale. Fattori associati con un incremento della mortalità sono l'età avanzata, l'interessamento renale, la vasculite intestinale e la gravità della vasculite, l'uso di farmaci immunosoppressori e il tipo di crioglobuline. Per contro, alcune manifestazioni cliniche quali la sindrome *sicca* e l'uso di farmaci antivirali, sono stati associati una prognosi migliore (Della Rossa 2008, Terrier 2011).

Diagnosi

I parametri di laboratorio indispensabili per la diagnosi, come indicato dai criteri preliminari per la classificazione delle crioglobuline (vedi tabella 1 a pag. 244) sono:

- presenza di crioglobuline;
- presenza di fattore reumatoide;
- diminuzione del complemento;
- presenza di una componente monoclonale sierica.

E' inoltre fondamentale eseguire uno screening virologico, con particolare riferimento al virus dell'HCV. Deve essere caratterizzato il genotipo e quantizzata la carica virale per stabilire l'attività dell'infezione (De Vita 2011).

Diagnosi differenziale

L'infezione da HCV può essere associata con diversi tipi di vasculite sitemica. La poliartrite nodosa (PAN), anche se associata più frequentemente con l'epatite B, può essere associata con l'epatite C; poichè la prevalenza di infezione da HCV in soggetti affetti da PAN è bassa (5-10%), il significato di questa associazione rimane incerto. In una piccola percentuale di soggetti con PAN è poi possibile dosare le crioglobuline, rendendo la diagnosi differenziale ancora più difficile. I pazienti con PAN hanno più spesso una prognosi sfavorevole, per ipertensione maligna, interessamento del sistema nervoso centrale e vasculite addominale ischemica. Inoltre è caratteristica della PAN la formazione di microaneurismi nelle arterie di medio calibro. Infine, nella PAN la neuropatia periferica è una multi neuropatia sensitivo-motoria a decorso grave, mentre la neuropatia tipica della vasculite crioglobulinemica è sensitiva e a decorso indolente. In alcuni soggetti con HCV può comparire una vasculite cutanea leucocitoclastica. Non è chiaro se questi tipi di vasculite rappresentino un'entità separata o piuttosto una forma frusta di vasculite crioglobulinemica. Tuttavia, la presenza di una vasculite leucocitoclastica in un soggetto con HCV impone la ricerca di crioglobuline (Palazzi 2005).

Tabella 1. Criteri classificativi preliminari per la sindrome crioglobulinemica

I criteri sono soddisfatti se almeno 2 su 3 *item* (questionario, clinico, laboratorio) sono positivi.
Il paziente deve essere positivo per le crioglobuline in almeno 2 determinazioni a distanza di 12 settimane.

Questionario, almeno 2 delle seguenti:
- Ricordi di almeno 1 o più episodi di piccole macchie rosse sulla tua pelle, in particolare agli arti inferiori?
- Hai mai avuto macchioline rosse agli arti inferiori che lasciano macchie brune?
- Il tuo medico ti ha mai detto che hai l'epatite virale?

Parametri clinici, almeno 2 dei seguenti:

Sintomi sistemici:
- stanchezza;
- febbricola (37-37,9°C >10 giorni senza causa nota);
- febbre (>38°C) senza causa nota;
- fibromialgia.

Interessamento articolare:
- artralgie;
- artrite.

Interessamento vascolare:
- porpora;
- ulcere cutanee;
- vasculite necrotizzante;
- sindrome da iperviscosità;
- fenomeno di Raynaud.

Interessamento neurologico:
- neuropatia periferica;
- interessamento dei nervi cranici;
- interessamento vasculitico del sistema nervoso centrale.

Parametri di laboratorio, almeno 2 dei seguenti 3:
- riduzione C4;
- fattore reumatoide positivo;
- componente monoclonale sierica positiva.

Terapia

I tre cardini della terapia della crioglobulinemia (figura 1 a pag. 243) sono:
- eradicare l'infezione da HCV (terapia eziologica);
- limitare o sopprimere la proliferazione dei linfociti B (terapia patogenetica);
- migliorare i sintomi e ridurre il danno causato dagli immunocomplessi (terapia sintomatica).

La terapia dovrebbe essere focalizzata sul singolo paziente, tenendo conto delle manifestazioni cliniche, dei dati anamnestici, delle possibili comorbilità e delle terapie pregresse.

In soggetti con manifestazioni potenzialmente letali (vasculite addominale, sindrome da iperviscosità, eccetera) il trattamento di prima linea rimane quello con immunosoppressori (generalmente corticosteroidi ad alta dose o ciclofosfamide) e plasmaferesi. Il rituximab può rappresen-

tare una valida alternativa in pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali o qualora vi siano controindicazioni.
Il rituximab trova indicazione anche in manifestazioni meno gravi, ma comunque invalidanti, come ulcere cutanee, neuropatia periferica, glomerulonefrite in fase attiva (De Vita 2011).
La terapia antivirale rappresenta un importante ausilio in pazienti con infezione cronica da HCV, dato che l'eradicazione virale è stata associata a miglioramento della sindrome crioglobulinemica (Liang 2013).
Come terapia di mantenimento/sintomatica, vengono spesso utilizzate una dieta a basso contenuto di antigeni, la colchicina e i corticosteroidi a dosaggio medio/basso.
Di seguito sono riportati il livello di prova e la forza della raccomandazione assegnati ai vari trattamenti della sindrome crioglobulinemica da una recente *consensus conference* promossa dal Gruppo italiano per la sindrome crioglobulinemica (GISC) (Pietrogrande 2011).

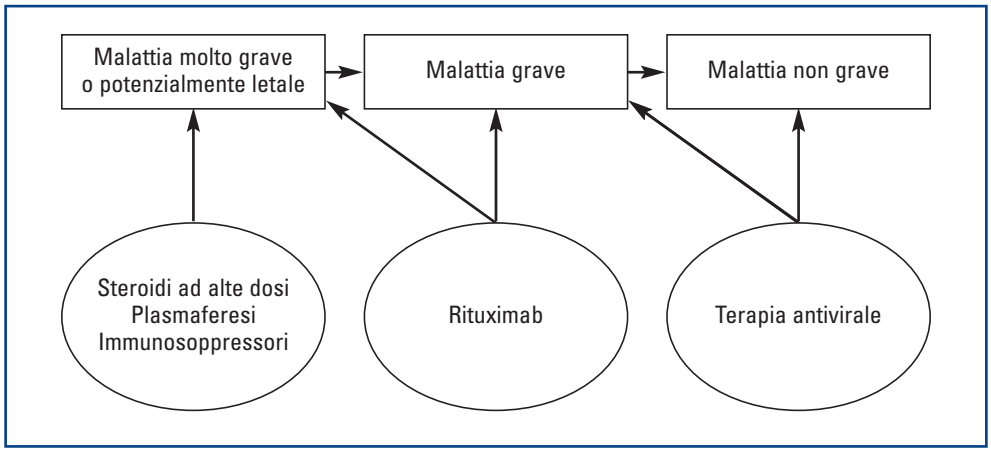
Rituximab

Il rituximab ha dimostrato la sua efficacia nella sindrome crioglobulinemica e dovrebbe essere preso in considerazione nel trattamento delle manifestazioni cliniche gravi, quali la glomerulonefrite, le ulcere cutanee e la neuropatia periferica (**livello di prova III, racc. C**).
Può essere utilizzato, in alcuni casi, in combinazione con la terapia antivirale (**livello di prova III, racc. C**). Il monitoraggio della terapia è simile a quello eseguito in altre malattie, tuttavia nei soggetti HCV dovrebbe essere strettamente controllata anche la carica virale e i test di funzione epatica (**livello di prova V, racc. C**).

Corticosteroidi

L'uso di alte dosi o boli di steroidi gioca un ruolo fondamentale nella gestione delle manifestazioni critiche con complicazioni renali o neurologiche (**livello di prova IV, racc. C**).

Figura 1. Principi di terapia della crioglobulinemia



L'uso di dosi basse-intermedie (0,1-0,5 mg/kg/dì) si è dimostrato inefficace (**livello di prova Ib, racc. A**), ma sembra migliorare i risultati della terapia con interferone (**livello di prova Ib, racc. A**). Brevi cicli (settimane) di steroidi a dosaggio medio-basso possono essere presi in considerazione in soggetti refrattari ad altri trattamenti (**livello di prova V, racc. D**).
Il trattamento cronico con basse dosi di steroidi dovrebbe essere evitato quando possibile e sostituito con terapie alternative (quali una dieta a basso contenuto di antigeni e la cochicina) (**livello di prova V, racc. D**).

Plasmaferesi

La plasmaferesi è un'opzione terapeutica nei pazienti con manifestazioni potenzialmente letali (**livello di prova IV, racc. C**) ed è il trattamento di scelta nella sindrome da iperviscosità (**livello di prova V, racc. B**).
Questo trattamento può, inoltre, essere utilizzato in caso di manifestazioni gravi, qualora altre terapie abbiano fallito o siano controindicate (**livello di prova IV, racc. C**).
La plasmaferesi dovrebbe essere utilizzata con molta cautela in soggetti con epatopatia grave, con stretto monitoraggio dell'infezione da HCV dopo l'aferesi, in particolare se usata in combinazione con altri immunosoppressori (**livello di prova V, racc. D**).

Ciclofosfamide

Nonostante le osservazioni di miglioramento della porpora e della funzione renale dopo terapia con ciclofosfamide, l'uso di questo farmaco da solo non è raccomandato.
L'uso combinato con plasmaferesi può essere preso in considerazione in caso di sindrome crioglobulinemica grave, quando altri procedimenti terapeutici abbiano fallito o siano controindicati (**livello di prova IV, racc. C**).
La ciclofosfamide incrementa i livelli di RNA virale nell'infezione da HCV e la funzione epatica deve essere strettamente monitorata.

Colchicina

La colchicina 1 mg/dì per almeno 6 mesi può essere impiegata per il trattamento della porpora (**livello di prova IV, racc. C**). Il trattamento a lungo termine può essere impiegato come terapia di mantenimento allo scopo di ridurre il consumo di steroidi (**livello di prova IIIb, racc. B**).

Dieta ipoantigenica

Una dieta a basso contenuto di antigeni migliora a breve termine i sintomi e le anomalie di laboratorio tipici della sindrome crioglobulinemica (**livello di prova Ib, racc. A**). Questo tipo di dieta può essere considerato come trattamento di supporto in tutti i pazienti sintomatici con sindrome crioglobulinemica (**livello di prova IIIb, racc. B**).

Terapia antivirale

La soppressione dell'HCV RNA è associata a miglioramento e/o scomparsa delle manifestazioni cliniche e di laboratorio della vasculite crioglobulinemica. Il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta determina una scomparsa dei sintomi correlati alla malattia nella maggioranza dei pazienti (**livello di prova IIIb, racc. C**). Un tentativo di eradicazione virale dovrebbe quindi essere preso in considerazione in tutti i pazienti affetti da manifestazioni lievi-moderate in assenza di controindicazioni maggiori (**livello di prova IV, racc. C**). Le linee guida attuali per la terapia dell'epatopatia cronica HCV positiva si possono applicare anche in soggetti con sindrome crioglobulinemica (**livello di prova Ib, racc. A**).
Un'estensione del trattamento può essere presa in considerazione nei soggetti virologicamente *non responder* che tuttavia mostrano un miglioramento clinico e di laboratorio della vasculite crioglobulinemica (**livello di prova V, racc. D**). Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere attentamente considerata la possibilità di peggioramento o nuovo inizio di alcune manifestazioni vasculitiche (**livello di prova V, racc. D**).

Bibliografia

Bombardieri M et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. Arthritis Res Ther 2004; 6: 137-41.

Brouet JC et al. Cryoglobulinemias: clinical and biological correlations. Ann Intern Med 1975; 126: 563-67.

Caniatti LM et al. Cryoglobulinemic neuropathy related to hepatitis C virus infection: clinical, laboratory and neurophysiological study. J Peripher Nerv Syst 1996; 1: 131-38.

Della Rossa A et al. From essential mixed cryoglobulinemia to virus induced autoimmnunity: ten years of research in mixed cryoglobulinemia. In: Shoenfeld Y, ed. The decade of autoimmunity. Amsterdam: Elsevier Science, 1999.

Della Rossa A et al. Mortality in mixed cryoglobulinemia: a review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: S105-08.

De Vita S et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1183-90.

De Vita S. Treatment of mixed cryoglobulinemia: a rheumatologist perspective. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: S99-103.

Ferri C et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 1991; 34: 1606-10.

Ferri C et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. J Rheumatol 1992; 19: 889-95.

Ferri C et al. Mixed cryoglobulinemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. Lupus 1998; 7: 275-79.

Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis 2008; 16: 25.

Geri G et al. Surrogate markers of B cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinaemia vasculitis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2177-80.

Gorevich PD et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow up of 40 patients. Am J Med 1980; 69: 287-308.

Liang TJ et al. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2013; 368: 1907-17.

Monti G et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. Arch Intern Med 2005; 165: 101-05.

Palazzi C et al. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 2-6.

Pietrogrande M et al. Reccommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus infected patients. Autoimm Rev 2011; 10: 444-54.

Ramos Casals M et al. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012; 379: 348-60.

Sansonno D et al. C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. Hepatology 1997; 25: 1237-44.

Sansonno D et al. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and beyond. Rheumatology 2007; 46: 572-78.

Terrier B et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2011; 63: 1748-57.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA o sindrome di Churg-Strauss)

Definizione

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) rappresenta la forma di vasculite associata ad ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) in cui, a differenza della poliangioite microscopica e della granulomatosi con poliangioite, gli eosinofili hanno un ruolo patogenetico predominante. Il nuovo nome conferito alla sindrome di Churg-Strauss dalla recente classificazione di Chapel Hill, che ha eliminato gran parte degli eponimi precedentemente utilizzati per le vasculiti, sottolinea, inoltre, l'importanza del reperto istologico di granulomi extravascolari associati alla presenza di eosinofili nei tessuti e a segni di vasculite necrotizzante E' da sottolineare, tuttavia, che il reperto istologico di granulomi extravascolari, seppure molto specifico quando descritto dall'anatomo patologo, è riscontrabile in meno della metà dei pazienti con EGPA e pertanto la sua assenza non deve escludere la diagnosi di EGPA (Jennette 2013 a e b).
L'EGPA è considerata una malattia rara, dal momento che la sua incidenza non supera i 1,3-6,8 casi/100.000 abitanti, mentre la prevalenza si aggira intorno ai 7-13 pazienti/1.000.000 abitanti (Watts 2000).

Clinica

La EGPA si differenzia dalle altre condizioni cliniche che causano ipereosinofilia per la presenza di un corteo sintomatologico suggestivo di vasculite che comprende asma bronchiale/rinite, di solito su base non allergica, infiltrati polmonari radiologici spesso fugaci che rispondono più alla terapia steroidea che antibiotica, interessamento extrapolmonare (in particolare cutaneo, renale e del sistema nervoso periferico). L'eventuale positività degli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA), presente tuttavia in meno della metà dei casi, rafforza il sospetto di EGPA. La diagnosi di certezza si basa ovviamente su un reperto istologico compatibile.
L'apparato respiratorio rappresenta il distretto più precocemente colpito in corso di EGPA: la quasi totalità dei pazienti presenta una fase prodromica d'infiammazione delle alte vie aeree (rinosinusite cronica) o di quelle basse (asma bronchiale), che può durare anni prima dello sviluppo del vero e proprio processo vasculitico.
Un altro sintomo molto frequente in corso di EGPA, ma spesso sottovalutato, è la neuropatia periferica. Circa tre quarti dei pazienti presenta un qualche tipo di coinvolgimento del sistema nervoso periferico, che può essere sospettato clinicamente e confermato dall'esame elettroneurografico. La forma più temibile e disabilitante, che spesso segna l'esordio clinico della fase vascu-

litica, è rappresentato dalla neuropatia multifocale, con caratteristico interessamento asimmetrico dei nervi e sviluppo rapido di atrofia muscolare secondaria a denervazione. Il sistema nervoso centrale è invece raramente interessato dalle vasculiti ANCA associate e dall'EGPA nello specifico.

Fasi della malattia

Classicamente sono state identificate e descritte 3 fasi in corso di EGPA:

- fase prodromica: può durare anni o addirittura decenni. In questa fase gli unici sintomi sono rappresentati dalla rinosinusite cronica, dalla poliposi nasale e dall'asma intrinseco o non allergico, spesso non responsivo ai trattamenti convenzionali;
- fase eosinofilica: è caratterizzata dal rialzo del numero degli eosinofili periferici (di solito con valori >1.500/mm^3. In questa fase il danno è dovuto all'infiltrazione degli eosinofili nei tessuti (miocardite/pericardite, gastroenterite eosinofila, infiltrati fugaci/polmoniti o eventualmente pleuriti con imponente componente flogistica eosinofila);
- fase vasculitica conclamata: compaiono le manifestazioni cliniche più gravi della malattia, in particolare la porpora vasculitica, la neuropatia periferica multifocale responsabile di grave disabilità per i pazienti o l'arterite coronarica che può provocare gravi danni al miocardio. Sono tipiche di questa fase le manifestazioni cutanee, in particolare sotto forma di porpora, ed eventualmente l'interessamento renale glomerulonefritico.

Diagnosi

La patologia deve essere sospettata in tutti casi in cui sia presente un'importante ipereosinofilia periferica, definita come numero di eosinofili >1.500/mm^3 in numero assoluto (il numero di eosinofili normale è <500/mm^3 negli adulti e <700/mm^3 nei bambini). Il numero degli eosinofili, più che come percentuale dei globuli bianchi totali, andrebbe valutato pertanto sempre nel valore assoluto, che rispecchia l'aumento degli eosinofili circolanti e il rischio di danno d'organo con-

Tabella 1. Coinvolgimento d'organo in corso di EGPA

Organi coinvolti	Percentuale di coinvolgimento
Seni paranasali	74
Polmone	58
Sistema nervoso periferico	76
Cute	57
Cuore	21
Tratto gastroenterico	31
Rene	25
Sistema nervoso centrale	11

seguente. Ipereosinofilia "lieve", definita come numero di eosinofili circolanti <1.500/mm^3, seppur da controllare e seguire nel tempo, si riscontra solitamente in condizioni cliniche molto comuni come l'asma bronchiale o altre malattie allergiche.

Diagnosi differenziale

Nella diagnostica differenziale dell'EGPA devono essere sempre escluse altre cause di iperosinofilia (vedi la tabella 2). Dal punto di vista classificativo, i disordini che determinano aumento degli eosinofili circolanti si distinguono in "intrinseci", se il problema che ne determina l'aumento risiede all'interno degli eosinofili stessi o dei loro precursori ematopoietici (come nei disturbi ematologici o clonali degli eosinofili) ed "estrinseci" in cui invece la produzione da parte del midollo e l'incremento degli eosinofili circolanti è legato alla secrezione di particolari citochine da parte dei linfociti T. Un'attenta anamnesi e l'esame obiettivo possono aiutare a indirizzare la diagnostica differenziale, ma, in casi dubbi e, soprattutto, quando l'ipereosinofilia è molto marcata, con valori di eosinofili >3.000/ mm^3, è necessario ottenere un campione midollare per eseguire lo studio sia morfologico sia citogenetico (Simon 2007). Poiché questi sintomi respiratori sono comuni nella popolazione generale è spesso difficile identificare correttamente i pazienti con EGPA, non solo in medicina generale, ma anche in quella specialistica, pneumologica o ORL. Anche se solo una piccola parte di pazienti con asma svilupperà l'EGPA, la popolazione dei soggetti asmatici è considerata a rischio molto più elevato rispetto alla popolazione generale. Anche nel caso dei soggetti asmatici con sospetto di EGPA, sono di solito presenti indizi clinici e laboratoristici che indirizzano il sospetto. Per esempio, soggetti atopici o allergici affetti da asma bronchiale difficilmente presentano valori di eosinofili >1.500 mm^3; anche la presenza d'infiltrati polmonari all'Rx o alla TC del torace, che migliorano dopo terapia steroidea, può essere molto suggestiva. Infine, non deve essere dimenticata la ricerca di sintomi extrapolmonari, in particolare di neuropatia periferica, il cui reperto è dirimente per la conferma di un processo sistemico.

Tabella 2. Diagnosi differenziale dell'eosinofilia

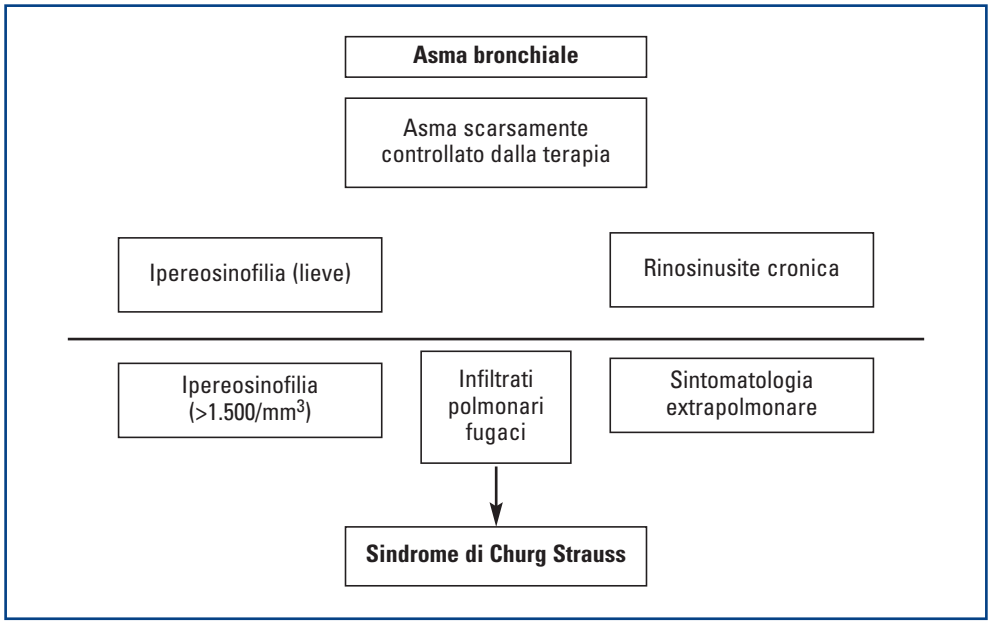
Disturbi intrinseci degli eosinofili	Disturbi estrinseci degli eosinofili		
Malattie ematologiche	**Malattie immunologiche**	**Malattie infettive**	**Malattie oncologiche**
Leucemia eosinofila cronica	Sindrome di Churg Strauss	Infestazioni elmintiche	Linfoma di Hodgkin
Leucemia mieloide cronica	Sindrome di Kimura	Schistosomiasi	Lifomi cutanei a cellule T
Sindromi mielodisplastiche	Malattia da rigetto verso l'ospite (GVHD)	Infezione da HIV	Istiocitosi a cellule di Langerhans
Sindrome ipereosinofila idiopatica (FIP1L1-PDGFRA)	Ipeosinofilia da farmaci		

L'asma bronchiale in corso di EGPA, oltre a essere associata a importante ipereosinofilia periferica, è spesso caratterizzata da refrattarietà ai trattamenti convenzionali, in particolare corticosteroidi e broncodilatatori inalatori. Tali pazienti sono spesso inquadrati come affetti da asma difficile o refrattario e, oltre che dal medico di medicina generale, sono pertanto valutati da diversi specialisti durante il decorso della malattia. Da qui l'importanza di considerare l'EGPA nella diagnosi differenziale dell'asma difficile, in particolare in ambito specialistico pneumologico e allergologico (tabella 3).
Infine, sempre per quanto riguarda l'asma associato a EGPA, è stata molto discussa in passato la possibile associazione tra utilizzo degli antagonisti recettoriali dei cistenil-leucotrieni (LTRAs) e comparsa della malattia. Dal punto di vista pratico, è consigliabile non utilizzare i LTRAs in pazienti con asma intrinseco a esordio in età adulta, che presentino un asma refrattario, in particolare quando questo si associ a ipereosinofilia periferica marcata.

Tabella 3. Diagnosi differenziale dell'asma cosiddetto difficile

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Fibrosi cistica
- Disfunzione delle corde vocali o altre ostruzioni meccaniche delle alte vie respiratorie
- Sindrome delle apnee notturne
- Scompenso cardiaco
- Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)

Figura 1. Linea di confine clinico tra asma bronchiale e sindrome di Churg-Strauss



Esami di laboratorio

In corso di EGPA può essere riscontrata positività in immunofluorescenza degli anticorpi p-ANCA, con un pattern di colorazione perinucleare dei neutrofili. Tale risultato di fluorescenza è determinato dal riconoscimento da parte di questi autoanticorpi dell'antigene mieloperossidasi (MPO) e viene di solito confermato dall'esecuzione di un test ELISA. Tuttavia, la positività degli ANCA è riscontrata soltanto nel 40% dei pazienti affetti da EGPA e pertanto, come accennato in precedenza, pur essendo gli ANCA dotati di buona specificità in un contesto clinico compatibile con la diagnosi di EGPA, non è possibile escludere la malattia quando la loro ricerca dà esito negativo.
Nell'ambito dell'EGPA, l'importanza della ricerca degli ANCA oltre che a fini diagnostici sembra essere legata all'esistenza di due fenotipi di pazienti, rispettivamente ANCA- e ANCA+, che presentano verosimilmente caratteristiche cliniche differenti (Sinico 2005). Nei pazienti ANCA- la patogenesi della malattia è prevalentemente sostenuta dall'azione dell'IL-5 sugli eosinofili e il danno d'organo è causato in maniera predominante dall'infiltrazione di queste cellule nei tessuti e dal rilascio delle sostanze citotossiche contenute nei loro granuli. Pazienti ANCA- hanno, infatti, un fenotipo "eosinofilico" con un tipo di coinvolgimento d'organo che si confonde maggiormente con la sindrome ipereosinofila idiopatica (HES), poiché è presente un interessamento importante del miocardio e del tratto gastroenterico oltre a quello delle vie respiratorie, in cui vengono riscontrati infiltrati polmonari fugaci agli esami radiologici. Per quanto riguarda in particolare l'interessamento miocardico in corso di EGPA, esso, seppur presente nel 15-20% dei pazienti, è responsabile come nella HES, della gran parte della mortalità.
In conclusione, nei pazienti ANCA- è spesso impossibile differenziare solo su base clinica e in assenza di dati istologici o di genetica molecolare a supporto, una forma di EGPA dalla sindrome ipereosinofila idiopatica. Potrebbe comunque aiutare a tale fine la presenza di una storia di asma o di rinite non allergica con poliposi, presenti da anni prima dello sviluppo dell'ipereosinofilia e della malattia conclamata, che di solito non rappresentano una caratteristica tipica della HES (Roufosse 2007).
I pazienti con EGPA ANCA+ presentano invece un fenotipo "vasculitico", con aspetti clinici e istolopatogici che ricordano le altre vasculiti ANCA associate. Questa popolazione di pazienti presenta una maggiore incidenza di coinvolgimento neurologico periferico (in particolare mononeuriti multiple), di coinvolgimento cutaneo (porpora) e d'interessamento renale di tipo nefritico. Quando rilevabile in questo contesto diagnostico, la positività dei p-ANCA non lascia infatti dubbio alla diagnosi anche in assenza del reperto istologico.

Terapia

Come tutte le vasculiti sistemiche, il cardine di trattamento della EGPA è rappresentato dall'utilizzo di glucorticoidi per via orale o sistemica, associati o meno agli immunosoppressori. Il gruppo di studio francese sulle vasculiti sistemiche ha individuato 5 fattori che identificano pazienti con prognosi peggiore in cui è indicato l'utilizzo precoce degli immunosoppressori, in associazione ai corticosteroidi per via sistemica. Tale indice prognostico, chiamato anche *five factor sco-*

re o FFS, è definito dalla presenza di uno tra i seguenti fattori: aumento della creatinina >1,5 mg/dl, proteinuria >500 mg/dì, interessamento gastroenterico, miocardico o del sistema nervoso centrale (Cohen 2007, Ribi 2008). Recentemente, tale punteggio decisionale è stato criticato in quanto appare opportuno iniziare la terapia con immunosoppressori anche in alcuni pazienti senza i suddetti fattori di rischio, ma con asma intrattabile o con neuropatia periferica particolarmente aggressiva.

Da un punto di vista concettuale, il trattamento della EGPA deve essere sempre bilanciato nella sua intensità in base al tipo e alla gravità di interessamento d'organo, caratteristiche che possono essere diverse da soggetto a soggetto. E' consigliato l'approccio di seguito riportato.

Asma bronchiale:

- prednisone 0,5-1,0 mg/kg/dì, pietra miliare del trattamento di tutte le manifestazioni cliniche, anche se studi clinici ben condotti che ne attestino l'efficacia sono scarsi (**racc. C**);
- corticosteroidi inalatori +/- broncodilatatori, impiegati e raccomandati come trattamento dell'asma bronchiale secondo le linee guida esistenti (**racc. A**), ma talora insufficienti in monoterapia poiché l'asma bronchiale in corso di EGPA differisce dal punto di vista patogenetico da quello comunemente riscontrato nella pratica clinica ed è spesso refrattario ai soli trattamenti inalatori.

Asma refrattario:

- metilprednisolone 500-1.000/mg/dì per 3-5 gg come terapia di attacco, seguiti da prednisone 1,0 mg/kg/dì (**racc. C**);
- immunosoppressori, metotrexato (15-20 mg/settimana) o ciclosporina (3-5 mg/kg/dì) (**racc. C**), di solito riservato ai pazienti con quadro respiratorio refrattario e comunque non responsivo ai trattamenti con cortisonici inalatori o sistemici (Metzler 2004);
- farmaci biologici: esistono al momento poche segnalazioni e, per la maggior parte, sotto forma di *case report*, riguardo al trattamento dell'asma bronchiale in corso di EGPA con farmaci biologici, in particolare etanercept (anti TNF), rituximab (anti CD20) e mepolizumab (anti IL-5). In particolare per mepolizumab, al dosaggio di 750 mg/mese per via endovenosa, sono stati riportati alcuni primi dati incoraggianti in attesa di conferma da studi di maggiore numerosità. Al momento attuale, in relazione al costo elevato e alla mancanza di prove certe di efficacia, l'utilizzo dei farmaci biologici è sconsigliato se non in casi molto selezionati e dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio beneficio in ogni singolo caso (**racc. C**) (Koukoulaki 2006, Pepper 2008, Kim 2010, Moosing 2011).

Neuropatia periferica:

- terapia di attacco con metilprednisolone 500-1.000/mg/dì per 3-5 gg seguita da terapia con prednisone 0,5-1,0 mg/kg/dì per via orale;
- Ig endovena 400 mg/kg/dì per 5 gg, ripetute eventualmente per 1-2 gg mensilmente (**racc. B**) indispensabili durante le fasi acute e nei casi particolarmente aggressivi di neuropatia multifocale (Danieli 204, Taniguchi 2007);
- ciclofosfamide 750 mg/mq ev 1 volta al mese per 6-12 mesi nei casi refrattari, con un importante impegno vasculitico, da valutare per i possibili effetti collaterali (**racc. C**) (Lacomis 2007)

Impegno cardiaco e renale:

- ciclofosfamide 600-750 mg/mq ev 1 volta al mese per 6-12 mesi (**racc. B**) successivamente em-

bricata con terapia di mantenimento con ciclosporina A 3-5 mg/kg/dì o azatioprina 2 mg/kg/dì o micofenolato mofetile 1.500-2.000 mg/dì;

- rituximab 375 mg/mq per 4 volte (*off label*) nelle forme ANCA positive con impegno renale (**racc. C**) (Cartin-Ceba 2011).

Bibliografia

Cartin-Ceba R et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2865-71.

Cohen P et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Rheum 2007; 57: 686-93.

Danieli MG et al. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1649-54.

Jennette JC et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.

Jennette JC et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2013; 8: 139-60.

Kim S et al. Mepolizumab as a steroid sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1336-43.

Koukoulaki M et al. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006; 65: 557-59.

Lacomis D et al. Approach to vasculitic neuropathies. J Clin Neuromuscul Dis 2007; 9: 265-76.

Metzler C et al. Churg-Strauss syndrome: successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: S52-61.

Moosig F et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome, Ann Intern Med 2011; 155: 341-43.

Pepper RJ et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 1104-05.

Ribi C et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. Arthritis Rheum 2008; 58: 586-94.

Roufosse FE et al. Hypereosinophilic syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 37.

Simon D et al. Eosinophilic disorders. JACI 2007; 6: 1291-300.

Sinico RA et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss Syndrome. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926-36.

Taniguchi M et al. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. Allergol Int. 2007; 56: 97-103.

Watts RA et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-19.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Cogan

Definizione

La sindrome di Cogan è una malattia autoimmunitaria, caratterizzata da vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro, cheratite interstiziale non leuetica e ipoacusia neurosensoriale. Nel 10% dei casi la vasculite interessa anche vasi di grosso calibro (aorta addominale). La sindrome di Cogan presenta aspetti istopatologici indistinguibili da quelli della PAN. Possono esserci anche sintomi generali, quali febbre, perdita di peso, artralgia/artrite, *rash*, epatosplenomegalia.

Epidemiologia

Colpisce soggetti giovani con eguale distribuzione tra i due sessi.

Clinica

La sindrome di Cogan è una malattia rara che risponde bene al trattamento immunosoppressivo, ma è spesso misconosciuta perchè pochi oculisti e otorinolaringoiatri associano l'infiammazione oculare e la sordità neurosensoriale.
Nel 1981 il gruppo di Haynes propose di classificare la sindrome di Cogan (SC) in due forme:

- SC "tipica": ipoacusia neurosensoriale associata a cheratite interstiziale;
- SC "atipica": ipoacusia neurosensoriale associata a infiammazione di qualsiasi parte del bulbo oculare (sclerite, episclerite, uveite). Nella SC "atipica" la cheratite interstiziale può essere presente, ma non è necessaria.

Criteri diagnostici di Haynes

Manifestazioni oculari

Manifestazioni oculati infiammatorie, episcleriti, scleriti cheratite interstiziale non sifilitica, coroiditi, occlusione arterie retiniche, emorragie retiniche, edema della papilla, esoftalmo, ptosi, cheratocongiuntiviti, cataratta, paralisi nervi oculari.

Manifestazioni otologiche

Sindrome di Ménière: nausea vomito vertigini tinniti, perdita dell'udito.

Manifestazioni generali

Febbre, astenia, perdita di peso, linfoadenopatia.

Manifestazioni cardiovascolari

Aortite, aneurismi, insufficienza aortica, pericardite, coronariti, stenosi carotidea.

Manifestazioni gastrointestinali

Esofagite, epatopatia, splenomegalia, dolore addominale.

Manifestazioni neurologiche

Cefalea, meningite linfocitica, encefalite, paralisi nervi cranici (faciale-trigemino), multineuropatie periferiche.

Manifestazioni cutanee

Condriti, vasculite leucocitoclastica, vitiligine, fotosensibilità, eritema.

Manifestazioni urogenitali

Orchite, malattia di La Peyronie.

Manifestazioni renali

Glomerulonefrite membrano proliferativa.

Diagnosi

Non esistono test specifici di laboratorio per diagnosticare la sindrome: è spesso necessario eseguire una RM per escludere il neurinoma dell'acustico.

Terapia

La terapia topica con steroidi può controllare l'infiammazione oculare, ma deve essere associata a terapia immunosoppressiva sistemica precoce per prevenire la sordità bilaterale ed evitare l'impianto cocleare:

- prednisone 0,5-1 mg/kg;

- azatioprina 2 mg/kg;
- ciclofosfamide 0,5-1 mg/kg;
- ciclosporina 5 mg/kg;
- farmaci anti TNF (etanercept-infliximab) da utilizzare esclusivamente in caso di 2 *flare* o inadeguata risposta a corticosteroidi o immunosoppressori.

Bibliografia

Grasland A et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1007-15.

Pipitone N et al. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. Clin Exp Rheum 2012; 30: S139-61.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome di Behçet

Introduzione

La sindrome di Behçet (SB) è una patologia infiammatoria cronica, con una peculiare distribuzione geografica di preferenza lungo l'antica "via della seta"; colpisce generalmente in giovane età con frequenza lievemente differente il sesso maschile e femminile in base alla gravità e alla distribuzione geografica, anche se il tasso di mortalità è solitamente maggiore nel sesso maschile. Clinicamente, è caratterizzata da aftosi bipolare (della mucosa orale e/o genitale), interessamento cutaneo (particolarmente eritema nodoso e pseudo-follicolite), oculare (panuveite e vasculite retinica) ed eventi trombotici o manifestazioni neurologiche. In una certa quota di pazienti è presente il fenomeno della patergia cutanea (iperreattività cutanea a comuni stimoli, con comparsa di papulo-pustole) e può essere presente HLA-B51 (dal 40 all'80% dei pazienti in base ai diversi gruppi etnici).

Clinica

Aftosi orale

L'aftosi orale è una condizione pressoché costante della patologia. Le afte possono essere di varie dimensioni, solitamente dolenti, localizzate preferenzialmente a livello del palato molle. Vanno escluse le altre cause di aftosi orale ricorrente, come malattia celiaca, sensibilizzazione a nichel solfato, deficit vitaminici, infezioni virali, malattie infiammatorie intestinali (MICI) e immunodeficienze.

Aftosi genitale

E' meno frequente della precedente, ma molto specifica. Se si manifestano (anche non contemporaneamente) afte a livello orale e genitale, può essere posta diagnosi di sindrome di Behçet.

Coinvolgimento oculare

Rappresenta una delle manifestazioni più tipiche e temibili della malattia; può consistere in uveite anteriore o posteriore o panuveite e non è rara la vasculite retinica. E' tuttavia buona norma nei pazienti con SB un controllo oculistico già alla visita basale e, successivamente, ogni 6-12 mesi.

Coinvolgimento cutaneo

Le manifestazioni cutanee più tipiche sono rappresentate dall'eritema nodoso e da una pseudofollicolite soprattutto a livello del dorso, degli arti superiori, della radice degli arti inferiori e nella regione glutea.

Coinvolgimento vascolare

Gli eventi trombotici interessano dal 10 al 45% dei pazienti con SB e possono essere a carico di distretti di tutti i calibri, sia venosi (più frequentemente) sia arteriosi. Possono essere presenti anche dilatazioni aneurismatiche, particolarmente temibili se a livello polmonare; in caso di aneurismi del circolo polmonare ed eventi trombotici degli arti inferiori si configura il quadro di Behçet incompleto, noto come sindrome di Hughes-Stovin.

Coinvolgimento neurologico

Le lesioni neurologiche possono interessare dal 20 al 40% dei pazienti, sia a carico del parenchima (prevalentemente a livello del tronco dell'encefalo), sia a carico dei vasi (trombosi dei seni venosi o aneurismi cerebrali).

Coinvolgimento gastrointestinale

Una sintomatologia caratterizzata da dolori e tensione addominale, con alvo alterno e talvolta mucorrea e sangue nelle feci, è particolarmente frequente nella SB. Le lesioni aftoidi, quando presenti, si localizzano preferenzialmente a livello della regione ileo-cecale.

Coinvolgimento articolare

Può interessare fino al 40% dei soggetti affetti da SB e si manifesta con artralgie (meno frequentemente artriti), preferenzialmente delle grandi articolazioni, con carattere non erosivo.

Coinvolgimento genito urinario

Episodi di epididimite, anche ricorrenti, si presentano dal 5 al 10% circa dei pazienti.

Diagnosi

Criteri diagnostici

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi criteri diagnostico/classificativi; i più comunemente utilizzati sono quelli dell'International Study Group (ISG) del 1990 che includono le manifestazioni muco-cutanee, oculari e il fenomeno della patergia.
Recentemente, sono stati proposti da una commissione di esperti gli International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) che hanno permesso di incrementare la sensibilità diagnostica, mantenendo una specificità adeguata, aggiungendo alle precedenti manifestazioni (aftosi orale e genitale, pseudo-follicolite ed eritema nodoso, uveite anteriore/posteriore o vasculite retinica), l'interessamento neurologico e vascolare.

Tabella 1. Criteri clinici internationali della malattia di Behçet

Segni e sintomi	Punteggio*
Coinvolgimento oculare	2
Aftosi orale	2
Aftosi genitale	2
Lesioni cutanee (eritema nodoso/pseudo-follicolite)	1
Manifestazioni neurologiche	1
Manifestazioni vascolari (trombosi venose/arteriose)	1
Test positivo per la patergia	1

* Un punteggio ≥4 indica una diagnosi di SB.

Nel sospetto di SB il medico deve, quindi, effettuare:

- anamnesi accurata (ricordando di ricercare la patergia in pregressi eventi traumatici anche di lieve entità come manovre odontoiatriche o prelievi di sangue). Vanno sempre ricercati anche i sintomi e i segni al di fuori dei criteri classici, in particolare la cefalea, i dolori articolari e le alterazioni dell'alvo (soprattutto alvo alterno e/o mucorrea);
- esame obiettivo generale con particolare riguardo a: ispezione del cavo orale, ricerca di manifestazioni cutanee tipiche (in particolare eritema nodoso, pseudo-follicolite e patergia cutanea); se necessario (presenza di lesione sospetta in atto) effettuare ispezione dei genitali;
- esami ematochimici e strumentali come indicato dai sintomi rilevati.

Esami di laboratorio

E' nota l'associazione con l'HLA (Human Leucocyte Antigens) B5 e, soprattutto, B51 nel Mediterraneo orientale e nell'Asia orientale. Altri esami utili sono emocromo con formula, creatininemia, AST, ALT, proteine totali, protidogramma, VES, PCR, fibrinogeno.

Indagini strumentali di I livello

E' sufficiente una visita oculistica completa.

Indagini strumentali di II livello (per sintomi/segni specifici)

Definiscono meglio la sindrome:

- eco-color doppler AV;
- colonscopia con ileoscopia ed eventuale biopsia;
- angio-TC torace;
- RM encefalo e midollo,
- fluorangiografia retinica.

Terapia

La terapia della sindrome di Behçet varia sostanzialmente in base al distretto corporeo interessato dalla patologia.

Coinvolgimento mucocutaneo: in caso di manifestazioni isolate e poco frequenti di aftosi può essere presa in considerazione in prima battuta una terapia topica con steroidi, anestetici locali o antisettici (importante una buona igiene orale); in seconda battuta, la colchicina si rivela spesso un buon farmaco di fondo, in particolare nel trattamento dell'eritema nodoso e delle ulcere genitali soprattutto femminili. Nei casi particolarmente resistenti, soprattutto con aftosi ricorrente o eritema nodoso recidivante, possono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche come l'azatioprina (AZA), l'interferone (IFN)-α o gli anti-TNF-α. Utile anche l'utilizzo di talidomide, anche se i potenziali effetti collaterali ne limitano l'uso.

Coinvolgimento oculare: la terapia varia in base alla localizzazione e alla gravità della manifestazione; in caso di uveite anteriore sono sufficienti solitamente terapie locali a base di steroidi e colliri midriatici. Nei casi refrattari o non responsivi a questa terapia può essere necessario passare alla terapia sistemica con corticosteroidi o ciclosporina (CSA). Nel caso d'interessamento del segmento posteriore, la terapia dovrebbe invece prevedere fin da subito l'utilizzo di cortisone per via generale e AZA. Nel caso di riduzione dell'acuità visiva per vasculite retinica o coinvolgimento maculare è consigliato aggiungere a quest'ultima terapia CSA o terapia biologica con anti-TNF-α. Anche l'IFN-α con o senza steroidi può trovare indicazione in questi casi.

Coinvolgimento vascolare: nel caso di trombosi venosa profonda le raccomandazioni EULAR consigliano terapia immunosoppressiva (corticosteroidi, AZA, ciclofosfamide o CSA), mentre nel caso di coinvolgimento del versante arterioso (aneurismi) sono raccomandati gli steroidi e la ciclofosfamide (CYC). Non esistono al momento indicazioni precise per quanto riguarda l'utilizzo di anticoagulanti e/o antiaggreganti piastrinici, che devono essere invece sconsigliati in caso di aneurismi del distretto arterioso polmonare; in caso di trombosi dei seni venosi cerebrali può essere preso invece in considerazione l'uso di anticoagulanti orali.

Coinvolgimento articolare: le manifestazioni articolari sono solitamente controllate dall'associazione tra colchicina e corticosteroidi. In alternativa, o in aggiunta, può essere preso in considerazione l'utilizzo di metotrexate (MTX) o, in casi refrattari, l'utilizzo di anti-TNF-α.

Coinvolgimento neurologico: per gli eventi trombotici è raccomandato solitamente l'utilizzo di steroidi per via sistemica, mentre per l'interessamento parenchimale di malattia devono essere presi in considerazione anche l'AZA, la CYC, il MTX, IFN-α o gli anti-TNF-α. E' da sconsigliare invece l'utilizzo di CSA in questo coinvolgimento per la potenziale tossicità dovuta all'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica durante lo stato infiammatorio.

Coinvolgimento gastrointestinale: non esistono indicazioni precise al riguardo, ma nella prati-

ca clinica, laddove non esistano caratteri di urgenza chirugica, devono essere utilizzati farmaci come la sulfasalazina, i corticosteroidi, l'AZA o gli anti-TNF-α. Utile anche l'utilizzo di talidomide.

Tabella 2. Raccomandazioni terapeutiche EULAR*

Distretto/organo interessato/ terapia specifica	Livello della prova	Forza della raccomandazione
Muco-cutaneo	Ib	A/C
Oculare	Ib	A/D
Oculare refrattario	Ib/IIb	C/D
Vascolare	III	C
Terapia anticoagulante/antiaggregante in caso di interessamento vascolare non consigliato	IV	D
Gastrointestinale	III	C
Articolare	Ib	A
Neurologico	III	C/D
Ciclosporina A non consigliata in caso di interessamento neurologico (neurotossicità)	III	C
* Modificato da EULAR recommendations		

Bibliografia

Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behçet's Diseas. Pathology Research International 2012, Article ID 607921.

Davatchi F et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Feb 26. doi: 10.1111/jdv.12107.

Emmi L. Behçet's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. Series: Rare Diseases of the Immune System. (Ed.) 2014 (in prep), Springer.

Hatemi G. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1656-62.

Hatemi G et al. Behçet's syndrome: a critical digest of the recent literature. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S80-89.

Jennette JC et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and Rheumatism Vol 2013; 65: 1-11.

Pipitone N et al. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S139-61.

Yazici H et al. Empiricism in managing Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S7-9.

Yazici H et al. Behçet Syndrome: is it one condition? Clinic Rev Allerg Immunol 2012; 43: 275-80.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia di Kawasaki

Scopo di queste linee guida è dare indicazioni valide per una diagnosi tempestiva e un corretto trattamento della malattia di Kawasaki (MK), al fine di ridurne le complicanze cardiache acute e croniche.
Intenti precipui sono di indicare i segni e i sintomi clinici, gli esami di laboratorio e la diagnostica per immagini, nonché le prove di efficacia di:
- terapia della fase acuta con immunoglobuline endovena e aspirina;
- altre terapie in fase acuta;
- terapia in fase cronica e delle complicanze;
- *follow-up* a breve termine;
- *follow-up* a lungo termine.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida sono basate sui dati della letteratura o desunte dalla valutazione combinata di quanto derivato dalla pratica clinica e dall'opinione degli esperti.
Le raccomandazioni più forti si basano su dati di alta qualità scientifica e sul forte consenso degli esperti. Le raccomandazioni più deboli derivano da dati di minore qualità scientifica.
I livelli delle prove disponibili e la forza delle raccomandazioni sono stati classificati secondo il Piano Nazionale Linee Guida.

Definizione

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite acuta, febbrile, sistemica dei vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, autolimitante, di eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale. Predilige i maschi con un rapporto m/f pari a 1,5-1,8: 1. Il maggior numero di casi (85%) si ha in bambini di età inferiore a 5 anni, con un picco tra i 9 e gli 11 mesi in Giappone e fra i 2-3 anni nel Nord America; il 50% dei bambini ha un'età inferiore ai 2 anni e l'80% inferiore a 4 anni.
Eccezionalmente, la malattia insorge in neonati, di rado in adolescenti e molto raramente in adulti.
Nei lattanti sotto 3-6 mesi il decorso è più grave, perché la malattia, spesso incompleta, è confusa con le comuni malattie dell'infanzia caratterizzate da febbre e *rash*.
Anche nei bambini più grandi la diagnosi è spesso ritardata, perché la MK non viene sospettata a questa età, con maggior rischio di complicanze cardiovascolari per il mancato o tardivo trattamento.
Sebbene la MK sia presente in ogni parte del mondo, la maggiore incidenza si ha in Giappone e la maggiore prevalenza nei bambini di origine asiatica, anche se nati e abitanti in un paese diverso da quello di origine (vedi la tabella 1 a pag. 263).

Tabella 1. Incidenza della malattia di Kawasaki in bambini di <5 anni

Incidenza annuale	N°/100.000
Giappone	216,96
Americani caucasici	9,1
Afro-americani	19,7
Americani ispanici	13,6
Americani di origine asiatica o delle isole del Pacifico	39
Europa	2,9-12,6
Italia	Sconosciuta

La letteratura mondiale riporta incidenze annuali che variano tra 3,4 e 100/100.000.
Per le forme atipiche e incomplete l'incidenza è stimata intorno al 40% nei bambini <12 mesi contro il 10-12% nei bambini di età >12 mesi.
Il rischio di ricorrenza e l'incidenza familiare di MK sono ben documentate in Giappone dove i casi con anamnesi familiare positiva per MK sono pari all'1%; il rischio di malattia per un fratello entro un anno dalla comparsa del primo caso in famiglia è dieci volte superiore rispetto a quello della popolazione generale, pari cioè al 2,1%, mentre per i gemelli è del 13%. Il 50% dei casi familiari si verifica di solito entro 10 giorni dal primo caso occorso.
L'eziopatogenesi della MK rimane ancora sconosciuta; sono state suggerite diverse ipotesi, infettive, immunologiche e genetiche, che probabilmente s'integrano tra loro a delineare il quadro di una malattia multifattoriale.
Indiscussa, anche se non esclusiva, la predisposizione genetica; in Giappone è riportata la familiarità a sostegno di questa ipotesi; circa l'1% dei pazienti con MK ha un fratello o sorella con la stessa malattia o una storia di malattia nei parenti. Molti studi sono a supporto dei fattori genetici, ma nessuno ha finora identificato uno specifico gene responsabile né una specifica associazione con un polimorfismo genetico. Potrebbero giocare un ruolo anche fattori ambientali, ma nessuno in particolare è stato confermato.
La complicanza più temibile della MK è il coinvolgimento delle coronarie, per lo sviluppo di dilatazioni, aneurismi, stenosi e successiva ischemia del miocardio, con rischio di morte per infarto, in fase acuta o a distanza di tempo dall'esordio.
Di qui discende l'importanza di linee guida per la diagnosi precoce della malattia, non solo per i casi classici ma anche per quelli incompleti.
La diagnosi precoce resta il punto focale per ridurre il numero di casi con gravi sequele cardiache.
L'incidenza degli aneurismi coronarici è di circa il 15-25% nei pazienti non trattati e meno del 4% nei pazienti trattati con immunoglobuline entro il 10° giorno dall'esordio della febbre.
Si stima che l'incidenza di anomalie coronariche sia intorno al 15-25% nei soggetti di età >12 mesi, mentre nei bambini di età <12 mesi arriva al 40-50%, perché, a quest'età, la malattia ha spesso un decorso incompleto/atipico e la diagnosi è più difficile, con conseguente ritardo del trattamento.

La mortalità per MK dipende dalle sequele cardiologiche, sia a breve termine, con un picco di mortalità nel 1°-2° mese dopo l'esordio della febbre, sia a lungo termine, anche in età adulta. Il tasso di mortalità nei soggetti con MK in Giappone, dopo l'introduzione della terapia con IVIG, è diminuito dall'1% del 1974 allo 0,02-0,09% del 2002.
Purtroppo, nonostante la diffusione delle informazioni, ancora oggi la MK è sottodiagnosticata, non solo nelle forme incomplete, ma anche nella sua espressione tipica e costituisce la principale causa di cardiopatia acquisita nei paesi sviluppati.

Clinica

I segni e i sintomi tipici della MK, che costituiscono i criteri clinici diagnostici sono:
- **febbre elevata persistente da più di 5 giorni;**
- **iperemia congiuntivale bilaterale;**
- **alterazioni delle labbra e della cavità orale;**
- **esantema polimorfo;**
- **alterazioni delle estremità;**
- **linfadenopatia laterocervicale.**

La febbre nella MK è tipicamente elevata e remittente, scarsamente responsiva alla terapia antibiotica e antipiretica. In assenza di una terapia adeguata, persiste in media 11 giorni, ma può continuare per 3-4 settimane e raramente anche più a lungo. Di solito si risolve dopo due giorni di trattamento. Si è tentato di rivalutare il criterio febbre, considerando pazienti con 4 giorni o meno per anticipare il trattamento con immunoglobuline (IVIG), senza però aumentare in modo significativo il numero delle diagnosi.
L'iperemia congiuntivale bilaterale è bulbare, risparmia il limbus, cioè la zona avascolare intorno all'iride. Appare poco tempo dopo la comparsa della febbre. Con la lampada a fessura è possibile rilevare una lieve iridociclite acuta o uveite anteriore, a risoluzione rapida e raramente associata a fotofobia o dolore oculare.
Le alterazioni delle labbra e della mucosa orale comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra, lingua a fragola, con eritema diffuso della mucosa orofaringea, in assenza di vescicole, ulcerazioni del cavo orale e di essudato.
Un *rash* eritematoso del tronco e delle estremità, comunemente maculo-papuloso, oppure orticarioide o scarlattiniforme o tipo eritema multiforme o, raramente, finemente micropustoloso, appare generalmente entro 5 giorni dalla comparsa della febbre.
Le alterazioni delle estremità comprendono, nella fase acuta di malattia, eritema palmo-plantare e/o edema duro, a volte doloroso, delle mani e dei piedi. Entro 2-3 settimane dall'esordio della febbre si verifica una desquamazione delle dita, che solitamente inizia in regione periungueale e che può estendersi alla regione palmo-plantare. Uno-due mesi dopo la comparsa della febbre possono comparire le linee di Beau, solchi trasversali profondi a livello delle unghie. In fase acuta, inoltre, si può osservare un eritema perineale, che evolve precocemente in desquamazione. La *Consensus Conference* EULAR/PRES ha proposto di modificare il criterio di "anomalie delle estremità" in "anomalie delle estremità o dell'area perineale".

La linfoadenopatia laterocervicale è la meno comune delle principali caratteristiche cliniche. Generalmente è unilaterale, con uno o più linfonodi di diametro >1,5 cm, spesso fissi, di consistenza parenchimatosa, senza segni di colliquazione e ricoperti da cute integra.
Nella MK possono essere presenti anche altre manifestazioni cliniche:

- **cardiache**: coronarite, pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza aortica e tricuspidale (in fase acuta), dilatazione del bulbo aortico (in fase più tardiva), insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie, alterazioni coronariche (in fase subacuta);
- **vascolari**: gangrena periferica;
- **articolari**: artralgia, artrite;
- **nervose**: irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria;
- **gastrointestinali**: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti;
- **urinarie**: piuria sterile, uretriti, tumefazione testicolare;
- **cutanee:** eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, linee di Beau;
- **respiratorie:** tosse, rinorrea, addensamenti polmonari.

Forma incompleta

In letteratura è segnalato un numero crescente di bambini che presenta rilievo ecocardiografico di alterazioni delle coronarie (dilatazione, aneurismi) senza soddisfare pienamente i criteri diagnostici classici: pertanto, sono stati coniati i termini di MK incompleta e MK atipica. Il termine incompleta si riferisce ai pazienti che, in associazione alla tipica febbre, non presentano il numero sufficiente di criteri diagnostici. Tale forma di MK è più frequente nei bambini al di sotto dei 12 mesi e dovrebbe, pertanto, essere sospettata in ogni lattante di età <6 mesi con febbre da più di 5 giorni e infiammazione sistemica documentata, senza una causa spiegabile.

Forma atipica

Il termine atipica si riferisce ai pazienti che presentano all'esordio, in associazione alla febbre caratteristica, la cui presenza è assolutamente richiesta, sintomi diversi dalle manifestazioni tipiche, che in genere non si rilevano nella MK (per esempio, un coinvolgimento renale, polmonite a lenta risoluzione, pancreatite acuta, paralisi del faciale o altri).

Diagnosi

La diagnosi di MK, in assenza di un test specifico, si basa sulla presenza di criteri clinici diagnostici, con il contributo di esami ematochimici e strumentali. Diagnosticare la MK è spesso difficile per vari motivi: i criteri clinici possono comparire in tempi diversi e talvolta in modo così fugace da non essere rilevati; i segni clinici sono comuni a molte altre malattie, i dati di laboratorio sono aspecifici e, infine, la diagnosi è ancora più difficile quando il quadro clinico è incompleto o atipico.

La diagnosi precoce è però essenziale perché la prognosi della malattia è legata alla precocità del trattamento. Pertanto, nel sospetto di MK è fondamentale ricercare nell'anamnesi l'eventuale presenza di segni o sintomi compatibili con la diagnosi e consigliare il ricovero ospedaliero per eseguire gli accertamenti diagnostici necessari.
Le maggiori difficoltà diagnostiche sono rappresentate dal fatto che alcuni bambini sviluppano complicanze coronariche senza soddisfare i criteri diagnostici. Le linea guida forniscono raccomandazioni il più possibile basate sulle prove scientifiche per identificare e valutare i corretti percorsi diagnostici e terapeutici e per ottimizzare i risultati prognostici, ma le decisioni definitive sul singolo paziente, rimangono poi a carico del medico che vede il bambino.
La diagnosi di malattia di Kawasaki viene posta con i seguenti criteri:

- febbre ≥5 giorni associata a ≥4 criteri diagnostici anche senza attendere l'esecuzione dell'ecocardiografia
- febbre ≥5 giorni e <4 criteri diagnostici con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie
- febbre al 4° giorno con ≥4 criteri principali e anomalie ecocardiografiche.

Livello di prova V, racc. A.
Il problema diagnostico si pone quando un bambino in associazione alla febbre non presenta tutti criteri diagnostici (MK incompleta). Si può porre diagnosi di malattia di Kawasaki in caso di:

- febbre ≥5 giorni associata a 2 o 3 criteri clinici diagnostici;
- lattanti <6 mesi con febbre >7 giorni e segni di infiammazione sistemica.

Livello di prova V, racc. A.
Se, invece, il bambino ha la febbre caratteristica, ma all'esordio non ha un criterio clinico tipico, bensì altre manifestazioni quali, per esempio, linfoadenopatia laterocervicale isolata, manifestazioni neurologiche, convulsioni, paralisi del faciale, polmonite a lenta risoluzione, eccetera (MK atipica), si pone diagnosi di malattia di Kawasaki con:

- febbre ≥5 giorni associata a manifestazioni cliniche diverse da quelle tipiche e segni di infiammazione sistemica (**livello di prova V, racc. B**).

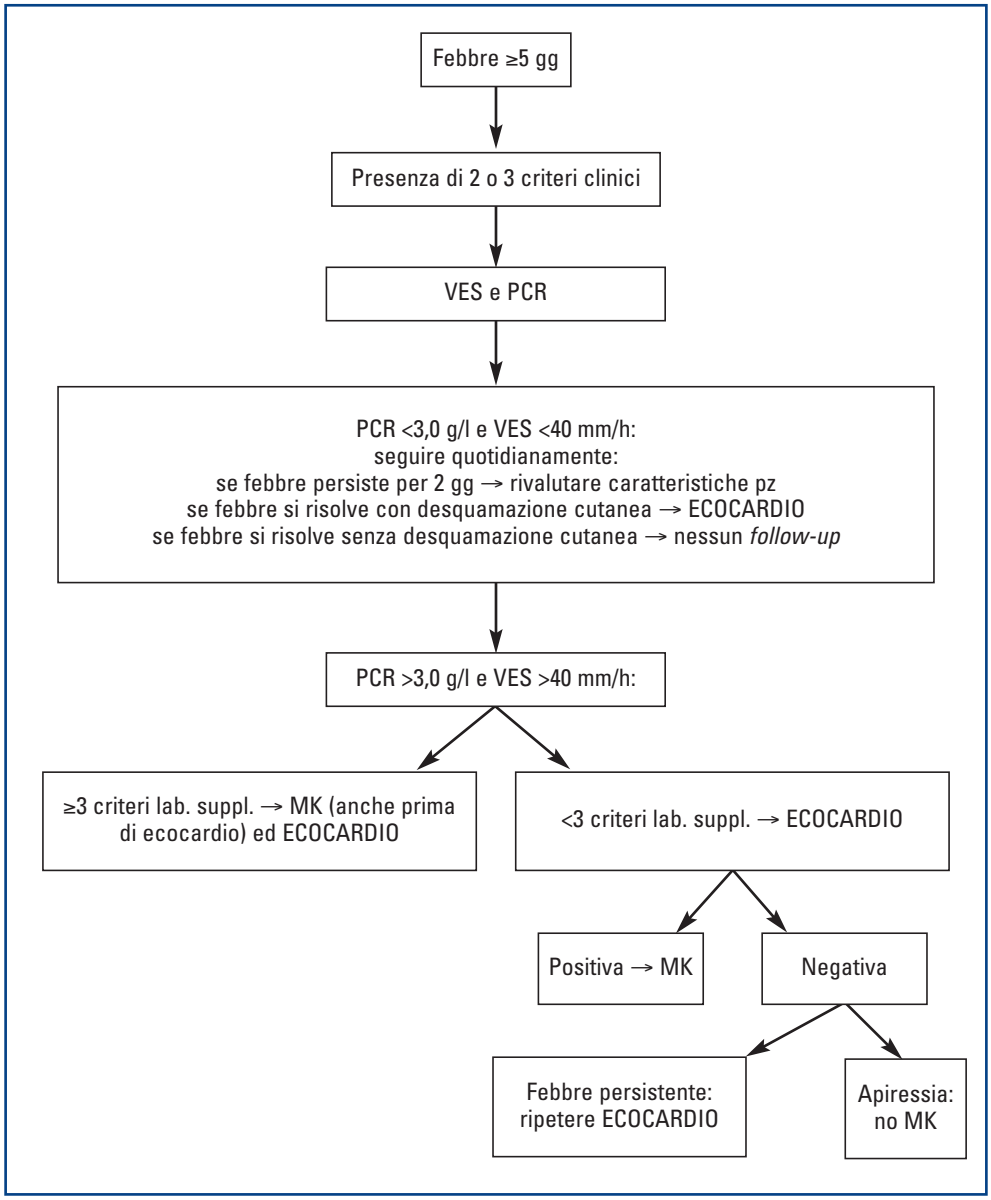
Tabella 2. Anomalie degli esami di laboratorio

Esame	Reperto	Esito
Emocromo	GB GR Hb PLT	Aumentati (specie i neutrofili), raramente diminuiti Diminuiti con MCV normale ridotta Aumentate nella II e III settimana, normali dopo uno o due mesi; ridotte raramente in caso di CID
Indici di flogosi	VES PCR	Aumentata a lungo per IVIG Aumentata, ma si normalizza prima della VES e quando MK è in remissione
Funzione epatica	Transaminasi e vGT Bilirubina Albumina Lipidi ematici	Aumentate Normale/aumentata Ridotta nei casi più gravi; supporta i casi sospetti Aumentati in fase acuta e subacuta
Livello di prova V, racc. B.		

Esami di laboratorio

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche di MK o favorirne l'esclusione.

Figura 1. Algoritmo dell'American Academy of Pediatrics per la diagnosi dei casi incompleti/atipici di malattia di Kawasaki



Criteri di laboratorio supplementari

Altri esami utili sono:
- albumina ≤3 g/dl;
- Na <135 mEq/L;
- anemia con Hb <2 DS per età;
- ALT aumentata;
- PLT dopo 7 gg ≥450.000/mmc;
- GB ≥15.000/mmc;
- urine: GB ≥10/campo.

Livello di prova V, racc. B.

Indagini strumentali

Ecocardiogramma

La 2D ecocolordoppler è la modalità di *imaging* ideale per la valutazione cardiaca, perché non invasiva, ripetibile e con alta sensibilità e specificità per i tratti prossimali delle arterie coronarie; è l'esame fondamentale per la diagnosi delle complicanze maggiori delle arterie coronarie nella MK, in particolare nelle fasi iniziali della malattia (**livello di prova V, racc. A**).
L'esecuzione dell'esame è di pertinenza di esaminatori esperti e non di rado si rende necessaria una sedazione, considerando la spiccata irritabilità e lo stato sofferente dei pazienti, tipici delle fasi acute.
L'ecocardiogramma deve essere fatto al momento del ricovero, ripetuto in tutti i pazienti con diagnosi di MK dopo 2 settimane, dopo 4 e dopo 8 settimane dall'inizio della malattia nei casi non complicati, perché le alterazioni coronariche possono anche manifestarsi nelle settimane successive alla diagnosi (**livello di prova VI, racc. B**).
Nei pazienti persistentemente febbrili *non-responder*, con anomalie coronariche, alterazione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica o versamento pericardico possono essere necessari controlli più frequenti (**livello di prova VI, racc. A**).
Si definiscono anomale le coronarie con le seguenti caratteristiche:
- diametro interno del lume coronarico >3 mm per bambini <4 anni o >4 mm per bambini >5 anni;
- diametro di un vaso coronarico >1,5 volte il diametro di un segmento adiacente;
- evidenti irregolarità del lume coronarico.

Livello di prova V, racc. C.

Pertanto, per i tratti prossimali dell'arteria coronaria destra e discendente anteriore e per il tronco comune, si raccomanda di considerare i valori normali delle arterie coronarie rispetto alla superficie corporea e misurarne lo scostamento dalla media in unità Z (DS), utilizzando appositi normogrammi. Tale misurazione non va effettuata vicino agli osti coronarici né a livello delle biforcazioni dei vasi coronarici.

Per i tratti prossimali dell'arteria coronaria destra e discendente anteriore e per il tronco comune il diametro interno coronario all'ecocardio sarà:
- normale se z-*score* <2,5;
- dilatato se z-*score* ≥2,5 ma <4;
- ectasico o aneurismatico se z-*score* >4.

Livello di prova III, racc. B.

Spiccata luminosità perivasale o assenza della fisiologica progressiva riduzione del calibro del vaso coronario hanno un valore orientativo, ma non sono quantizzabili in termini di significato.
Rilievi di alterazioni della funzione ventricolare sinistra, presenza d'insufficienza mitralica di grado lieve o di versamento pericardico, assai frequenti nelle fasi acute della MK, non sono sufficienti per la diagnosi, in quanto rilevabili anche in altri quadri infiammatori simili.
La sensibilità e la specificità dell'ecocardiografia non è ancora chiara per anomalie maggiori come le stenosi e in misura meno evidente per la trombosi. Queste lesioni si rilevano in fasi generalmente più tardive e non raramente in pazienti di età maggiore, per i quali la visualizzazione delle coronarie diventa progressivamente più difficoltosa.

Ecocolodoppler vasale di distretti extracardiaci

La presenza di aneurismi delle coronarie, fa sospettare una loro presenza anche in altri distretti (arterie succlavie, brachiali, ascellari, iliache, renali, mesenteriche o intercostali) dei quali è, quindi, obbligatoria l'esplorazione con appropriate ecografie.

Cateterismo cardiaco con angiografia

Trova indicazioni precise nel *follow-up* di pazienti con livello di rischio elevato, a giudizio del cardiologo, nei seguenti casi:
- 6-12 mesi dopo la fine della patologia acuta, o prima se indicato dalla clinica;
- se gli studi non invasivi suggeriscono ischemia miocardia;
- se l'anatomia o la misura dell'aneurisma non possono essere chiaramente definite all'ecocardiografia;
- se vi sono dolori toracici atipici in assenza di segni di ischemia nelle indagini non invasive;
- se l'abilità a eseguire test da sforzo è limitata dall'età.

Livello di prova IV, racc. B.

Nei pazienti con livello di rischio molto alto il cateterismo cardiaco con angiografia coronarica selettiva è raccomandato:
- per stabilire le possibilità terapeutiche di *by-pass* o di intervento mediante cateterismo;
- per verificare l'estensione della perfusione collaterale;
- se gli esami non invasivi suggeriscano comparsa o peggioramento di ischemia miocardica;
- per valutare l'efficacia del trattamento in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

Livello di prova IV, racc. B.

La necessità di altre indagini strumentali (TC multistrato, RM e altre più recenti) nel *follow-up* sarà decisa dallo specialista cardiologo.

Tabella 2. Diagnosi differenziale

Patologie infettive	Patologie non infettive
Virali (rosolia, adenovirus, enterovirus, CMV, EBV, HSV Parvovirus B19, HHV 6)	Reazioni da ipersensibilità a farmaci
Scarlattina	Sindrome di Stevens-Johnson
Sindrome da shock tossico	Artrite idiopatica giovanile
Staphylococcal scalded skin syndrome	Panarterite nodosa
Linfadenite laterocervicale batterica	Sarcoidosi
Bartonellosi	Acrodinia da intossicazione da mercurio
Rickettiosi	
Tularemia	
Leptospirosi	

Decorso clinico

Nel decorso della MK si distinguono 3 fasi: fase acuta, fase subacuta e convalescenza.

- fase acuta (1-2 settimane): presenza della febbre e degli altri segni acuti della malattia;
- fase subacuta (fino alla 4ª settimana): ha inizio dopo la risoluzione della febbre e degli altri segni acuti; si associa a desquamazione, trombocitosi, sviluppo di aneurismi coronarici (è la fase a più alto rischio di morte improvvisa);
- fase di convalescenza (circa 6-8 settimane dopo l'insorgenza della malattia): inizia alla scomparsa di tutti i segni clinici di malattia e dura fino alla normalizzazione degli indici infiammatori.

Diagnosi differenziale

Devono essere poste in diagnosi differenziale con la MK, anche completa, le malattie virali come l'infezione acuta da adenovirus (mediante ricerca della DNA nel sangue con PCR) o le infezioni batteriche da streptococco o stafilococco.
Sul piano pratico, le indagini tese a evidenziare un'eziologia virale possono essere utili, ma non escludono la necessità della somministrazione di immunoglobuline endovena; la possibilità di una contemporanea infezione batterica in atto deve comportare l'effettuazione di una terapia antibiotica.

Terapia

Fase acuta

Immunoglobuline endovena (IVIG)

Le IVIG hanno un effetto antinfiammatorio, in quanto modulano la produzione delle citochine,

neutralizzano superantigeni batterici o altri agenti eziologici, aumentano l'attività dei *T-suppressor*, inibiscono la sintesi anticorpale e forniscono anticorpi anti-idiotipo.
La terapia va iniziata nei primi 10 giorni e preferibilmente entro i primi 7 giorni. Quando ci sono 3-4 criteri oltre la febbre o c'è già danno coronarico le IVIG vanno somministrate subito.
Un trattamento eseguito prima del quinto giorno di malattia non sembra prevenire le sequele cardiologiche. Inoltre, un trattamento troppo precoce potrebbe rendere necessaria un'ulteriore somministrazione di IVIG oppure rischia di trattare per MK una malattia febbrile di altra natura.
La somministrazione di IVIG deve essere fatta al dosaggio di 2 g/kg in unica somministrazione. Tale somministrazione va effettuata in infusione della durata di 12 ore in assenza di insufficienza cardiaca, di 16-24 ore in caso di insufficienza cardiaca (**livello di prova I, racc. A**).
Se la diagnosi è posta dopo il 10° giorno, al fine di limitare comunque le lesioni coronariche, le IVIG devono essere somministrate in pazienti:
- con febbre persistente;

oppure
- pazienti sfebbrati e con aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR.

Livello di prova V, racc. B.

Acido acetilsalicilico

L'ASA è utilizzata nella fase acuta a dosi elevate per la sua attività antinfiammatoria e nella fase di convalescenza a basse dosi come antiaggregante.
Il suo impiego non riduce lo sviluppo di anomalie coronariche.
Nella fase acuta della malattia, per il maggiore effetto antinfiammatorio, l'ASA deve essere somministrata alla dose di 80-100 mg/kg/dì in quattro somministrazioni. La durata di tale trattamento è variabile: in molti centri viene eseguita fino a quando il bambino è apiretico da 48-72 ore (**livello di prova III, racc. A**).
Dopo la sospensione dell'aspirina ad alto dosaggio, s'inizia la somministrazione a basse dosi (3-5 mg/kg/dì) a scopo antiaggregante: nei pazienti senza alterazioni coronariche questa verrà eseguita per 6-8 settimane dall'esordio (**livello di prova III, racc. A**).
Nei bambini che sviluppano coronaropatie, aspirina a 3-5 mg/kg/dì viene proseguita per tempo indefinito (**livello di prova V, racc. B**).
La sindrome di Reye è un rischio nei bambini con varicella o influenza che assumono aspirina ad alte dosi per periodi prolungati dopo MK, mentre non è chiaro se la terapia a bassi dosaggi incrementi questo rischio. Si consiglia di vaccinare contro l'influenza i bambini che assumano aspirina a lungo termine (**livello di prova V, racc. B**).

Vaccinazioni in bambini con MK trattati con IVIG

Dopo la somministrazione di IVIG è necessario porre attenzione all'esecuzione delle vaccinazioni con virus vivi attenuati. Le vaccinazioni per morbillo, rosolia, parotite e varicella devono essere posticipate di 9-11 mesi dopo la somministrazione di IVIG; 11 mesi se il bambino ha ricevuto 2 infusioni. Un bambino a elevato rischio di esposizione al morbillo dovrebbe però essere vaccinato e, nel caso non abbia presentato un'adeguata risposta immunitaria, rivaccinato 9-11 mesi dopo le IVIG (**livello di prova VI, racc. B**).

Al rischio conosciuto di sviluppare sindrome di Reye in corso varicella nei bambini che assumono salicilati, potrebbe aggiungersi quello, non noto, seguente a vaccinazione con il virus vivo attenuato della malattia; per prudenza, le case farmaceutiche produttrici raccomandano di non utilizzare salicilati per 6 settimane dopo il vaccino. Si suggerisce pertanto di sostituire l'aspirina con un altro farmaco antipiastrinico durante queste 6 settimane (per esempio, clopidogrel).

Steroidi

Gli steroidi sono generalmente il trattamento di scelta nelle vasculiti, ma nella MK il loro utilizzo è discusso, poiché inibiscono il meccanismo di ricostruzione dal processo infiammatorio, aumentano lo stato d'ipercoagulabilità e pur permettendo una significativa riduzione della durata della febbre, l'accorciamento del tempo di ospedalizzazione e la rapida discesa di VES e PCR, non modificano la prognosi cardiaca.
L'utilizzo routinario degli steroidi nella fase acuta di MK ha un **livello di prova I e una racc. C**.
Gli steroidi trovano, invece, indicazione nel trattamento dei *non responder* alle immunoglobuline (vedi paragrafo seguente).

Pazienti che non rispondono al trattamento iniziale

Nel 10% circa dei pazienti, dopo 36 ore dal completamento della infusione di IVIG, la febbre persiste o risale >38° C.
Non si hanno dati certi per prevedere la non responsività alla terapia: si pensa che essa possa riflettere la gravità della sottostante infiammazione e pertanto spiegare la maggiore incidenza di anomalie coronariche.
In caso di persistenza di febbre, a partire da 48 ore dopo il termine della prima infusione (secondo alcuni autori dopo 24 h), si raccomanda una seconda infusione di IVIG 2 g/kg in unica somministrazione (**livello di prova IV e VI, racc. B**).
Se il paziente non risponde al secondo bolo di IVIG, si può fare il terzo bolo o dare lo steroide. L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'utilizzo di steroidi nei bambini in cui più di 2 infusioni di IVIG siano state inefficaci nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta; sembra comunque che chi non ha risposto al secondo bolo abbia limitate probabilità di rispondere al terzo.
Il regime steroideo più utilizzato è rappresentato da metilprednisolone 30 mg/kg ev in 2-3 ore una volta al giorno per 1-3 giorni.
Tale trattamento appare efficace nel diminuire la febbre.
Se la febbre persiste o si è instaurato danno coronarico, si deve proseguire con steroidi per os (1-2 mg/kg) per un tempo non definito (**livello di prova IV, racc. B**).

Altre terapie

Sono state segnalate numerose terapie aggiuntive per i casi refrattari alla terapia standard: plasmaferesi, unilastatin (inibitore dell'elastasi dei neutrofili di origine umana purificato da urine umane), abciximab (inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa), anticorpi monoclonali verso varie citochine proinfiammatorie (infliximab, anticorpo monoclonale umanizzato contro il TNF-α), agenti citotossici (ciclofosfamide).

La loro efficacia non è però confermata da dati controllati, pertanto al momento non è possibile formulare una raccomandazione.
In caso di paziente *non responder*, può essere utilizzato infliximab 5 mg/kg ev in unica somministrazione (**livello di prova II, racc. C**).

Indicazioni all'ospedalizzazione

Devono essere ricoverati:
- tutti i pazienti all'esordio nella fase acuta di malattia (per la somministrazione di IVIG e altre terapie antinfiammatorie, per l'esecuzione dell'ecocardiogramma, per l'educazione dei familiari);
- i pazienti con complicanze quali la trombosi coronaria, che può causare ischemia miocardia o infarto, per l'appropriata terapia.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi delle coronarie sono:
- febbre persistente nonostante terapia con IVIG;
- sesso maschile;
- età <1 anno;
- PCR elevata;
- neutrofili elevati in assoluto ed in %;
- Hb bassa;
- piastrinopenia iniziale;
- sodiemia <135 mEq/l.

Follow-up

I bambini senza lesioni coronariche all'ecocardiografia a qualsiasi stadio della malattia e in particolare nel primo mese, sembrano non presentare clinicamente coinvolgimento cardiaco e, dopo *follow-up* clinico di 10-20 anni, sembrano avere un rischio di eventi cardiaci simile a quello della popolazione generale.
Recenti ricerche suggeriscono, però, che in questi pazienti sono riscontrabili alcune anomalie subcliniche tra cui diffusa disfunzione endoteliale, maggiore rigidità delle arterie, minore riserva di flusso miocardico e maggiori resistenze coronariche totali.
Inoltre la MK produce un'alterazione del metabolismo lipidico che persiste dopo la risoluzione della patologia; i pazienti con MK sembrano avere un maggior rischio cardiovascolare con pressione arteriosa più elevata rispetto ai controlli.
Se presenti, le lesioni coronariche della MK si modificano nel tempo.
Il 50-70% degli aneurismi coronarici va incontro a risoluzione, dimostrata angiograficamente, 1-2 anni dopo l'esordio, con maggiore probabilità nei seguenti casi:
- aneurismi piccoli;
- aneurismi della coronaria destra;
- età all'esordio <1 anno;
- struttura fusiforma dell'aneurisma;
- localizzazione in un segmento coronarico distale.

La regressione spontanea solitamente avviene per proliferazione miointimale, più raramente per organizzazione e ricanalizzazione di un trombo. Il trattamento per la prevenzione delle trombosi è controverso perché a livello degli aneurismi regrediti persistono anomalie strutturali e funzionali delle coronarie.
Negli aneurismi giganti e in quelli della coronaria sinistra, in grado anch'essi di recuperare un calibro normale, qualora non vadano incontro a risoluzione delle anomalie, persiste una morfologia aneurismatica oppure sviluppano stenosi, occlusione o tortuosità.
Mentre la dimensione dell'aneurisma tende a diminuire con il tempo, le lesioni stenotiche, secondarie a marcata proliferazione miointimale, sono spesso progressive; la prevalenza di stenosi tende ad aumentare quasi linearmente nel tempo.
La maggior progressione verso la stenosi si ha in pazienti con aneurismi di grandi dimensioni; la peggior prognosi si ha in bambini con aneurismi giganti (diametro massimo ≥8 mm).
La principale causa di morte nella MK è l'infarto miocardico acuto (IMA) causato da un'occlusione trombotica in una arteria stenotica e/o aneurismatica.
Il rischio è maggiore nel primo anno, poi si modifica nel tempo in rapporto all'evoluzione della morfologia coronarica: lo sviluppo di trombosi o stenosi associata a un aneurisma aumenta il rischio di ischemia del miocardio.

Trattamento della patologia coronarica

La terapia del danno coronarico dipende dalla gravità e dall'estensione dell'interessamento delle coronarie.
Le raccomandazioni sono basate sulle attuali conoscenze della fisiopatologia, su studi retrospettivi pediatrici e sull'estrapolazione dall'esperienza nel paziente adulto affetto da patologia coronarica.
L'attivazione piastrinica è fondamentale in tutte le fasi della malattia; pertanto gli schemi terapeutici prevedono sempre l'utilizzo di ASA a basse dosi anche in associazione ad altri anticoagulanti/antiaggreganti (vedi la tabella 3).

Tabella 3. Trattamento antiaggregante/anticoagulante della patologia coronarica

Pazienti	Terapia
Asintomatici con patologia lieve-moderata o stabile	ASA
Con dilatazione coronarica più estesa e grave	ASA + dipiridamolo o clopidogrel
Con aneurisma rapidamente evolutivo	ASA + eparina a basso peso molecolare
Con aneurismi giganti	ASA + warfarin o eparina a basso peso molecolare

Dosaggi:
- ASA per os: 3-5 mg/kg/dì;
- dipiridamolo per os: 2-6 mg/kg/dì in 3 dosi;
- clopidogrel per os: 1 mg/kg/dì fino a dose massima 75 mg/dì;
- warfarin per os: 0,1 mg/kg/dì, compreso tra 0,05 e 0,34 mg/kg/dì, per raggiungere INR desiderato, compreso in genere tra 2,0-2,5;
- eparina a basso peso molecolare sc: bambini <12 mesi 3 mg/kg in 2 somministrazioni, bambini e adolescenti 2 mg/kg/dì in 2 somministrazioni.

L'eparina a basso peso molecolare inoltre è da prendere in considerazione nei lattanti in cui i prelievi per l'INR non sono agevoli, o può essere usata durante la reintroduzione del warfarin in caso di sospensione per interventi chirurgici; richiede però due iniezioni sottocutanee giornaliere. I livelli terapeutici sono valutati dosando il fattore Xa, che deve essere compreso tra 0,5 e 1,0 U/ml (**livello di prova IV, forza della raccomandazione B**).

Trattamento delle complicanze: la trombosi coronarica

In assenza di studi randomizzati controllati nel bambino, il trattamento della trombosi coronarica è derivato da quello degli adulti con coronaropatia acuta.
La scelta del trattamento da utilizzare dovrebbe essere basata sulla terapia in cui si ha maggiore esperienza e che sia disponibile nel minor tempo possibile (**livello di prova V, racc. C**).
Streptochinasi, urochinasi e attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) sono stati somministrati a pazienti descritti in vari *case-report* con risultati variabili. Tutti i regimi trombolitici includono comunque aspirina ed eparina o eparina a basso peso molecolare.
In un piccolo numero di pazienti pediatrici è stato anche utilizzato il ristabilimento meccanico del flusso coronarico mediante angioplastica coronarica o impianto di *stent*.
Nuove prospettive di trattamento comprendono l'inibizione del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (abciximab) che, se somministrato con aspirina ed eparina sia in associazione con trombolitici sia senza, sembra promettere un miglioramento della prognosi negli adulti con sindrome coronarica acuta. Una dose ridotta di trombolitico associata ad abciximab, per esempio, ristabilisce il flusso anterogrado efficacemente quanto la terapia trombolitica a dosaggio pieno, ma è associato a minori tassi di riocclusione e reinfarto.
Si riporta un possibile schema terapeutico che prevede **r-tPA** 0,1-0,5 mg/kg/h per 6 ore oppure **urokinasi** 4.400 U/kg in 10 min poi 4.400 U/kg per 6-12 ore (monitorare aPTT, PT, fibrinogeno), associati a:
- abciximab 0,25 mg/kg bolo in 30 min poi 0,125 mg/kg/min per 12 ore;
- aspirina 3-5 mg/kg/dì;
- eparina 15 U/kg/h (monitorare aPTT) oppure LMWH 125 U/kg/dose per 2 (monitorare fattore Xa: 0,5-1 U/ml dopo 6 ore dalla somministrazione).

Il decorso clinico dei bambini con MK è molto variabile in relazione alle eventuali sequele car-

diologiche, che possono manifestarsi anche in età adulta.

Monitoraggio

Follow-up a breve termine

I pazienti con MK, sin dall'esordio della malattia, devono essere sottoposti ad attento monitoraggio clinico, con esami ematochimici e strumentali.
Poiché la fase acuta di malattia è caratterizzata da cospicuo aumento degli indici infiammatori e da piastrinosi, è importante effettuare controlli ripetuti di tali esami ematochimici sino alla loro normalizzazione.
La valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma va eseguita al momento della diagnosi, per evidenziare le complicanze precoci, e ripetuta più volte, secondo indicazione clinica, a 2, 4 e 8 settimane di distanza dall'esordio della malattia.
La valutazione cardiologica eseguita al secondo mese permette di suddividere i pazienti a seconda della compromissione cardiovascolare in classi di rischio coronarico con relativo *follow-up*.
Livello di prova VI, racc. B.

Follow-up a lungo termine

Nei pazienti con MK il *follow-up* deve proseguire nel tempo, soprattutto in quelli che hanno presentato complicanze cardiovascolari, senza dimenticare che non è ancora possibile escludere complicanze a distanza anche nei pazienti che non hanno presentato anomalie coronariche.
In circa il 50% delle lesioni aneurismatiche si assiste a regressione, che può essere dovuta a proliferazione miointimale, ma anche a organizzazione e ricanalizzazione di un trombo.
Negli aneurismi regrediti è stata, infatti, dimostrata disfunzione endoteliale. Per tutti questi motivi è di estrema importanza un attento *follow-up* a lungo termine nei pazienti con complicanze in atto, in quelli con regressione degli aneurismi, ma anche in quelli senza complicanze, con tempi e modalità diverse.
La stratificazione in classi, in rapporto al rischio relativo d'ischemia miocardiaca stabilito dall'American Heart Association, è un utile ausilio per la gestione standardizzata dei pazienti per quanto riguarda la cadenza dei controlli, i test diagnostici necessari per un corretto *follow-up*, le indicazioni terapeutiche e quelle per un corretto stile di vita.
E' da segnalare che la classe di rischio di un singolo paziente con compromissione coronarica può variare nel corso del tempo in relazione ad alterazioni morfologiche della parete coronarica: il verificarsi di trombosi o di stenosi associate ad aneurisma coronarico, infatti, aumentano il rischio di ischemia miocardica (vedi la tabella 4 a pag. 277).
Il *follow-up* ottimale dei pazienti con aneurismi coronarici regrediti rimane invece ancora controverso, perché, pur con la normalizzazione del diametro del vaso, persistono alterazioni morfologiche e funzionali.
La normalità del quadro coronarico ecografico non necessariamente coincide con la normalità

Tabella 4. Classi di rischio cardiovascolare

Classe I	Nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia
Classe II	Ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane
Classe III	Aneurisma singolo di piccolo-medio calibro (>3 mm <6 mm o tra + 3 e + 7 SDS) in una o più arterie
Classe IV	Uno o più aneurismi ≥6 mm, compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione
Classe V	Ostruzioni coronariche all'angiografia

della funzione endoteliale; per tale motivo è giustificata la scelta di molti centri di proseguire controlli seriati, anche se più distanziati nel tempo, per tracciare la storia naturale della malattia anche in merito a un possibile rischio aterosclerotico.
Per ogni classe di rischio sono consigliati terapia e *follow-up* diversificati.

Classe I - nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia:
- trattamento con ASA per le prime 6-8 settimane (fino a documentata normalizzazione del valore delle piastrine);
- controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 3-5 anni non essendo ancora determinato il futuro rischio di malattia ischemica (consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa);
- non necessari esami diagnostici invasivi.

Classe II - ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane:
- trattamento con ASA per almeno 6-8 settimane, fino a normalizzazione del valore delle piastrine e scomparsa delle lesioni coronariche, anche minime (ecorifrangenza o tortuosità/rigidità delle pareti vasali), possibilmente documentata da due controlli successivi;
- controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia, successivamente annualmente nei primi 3 anni, poi ogni 3-5 anni (consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa);
- non necessari esami diagnostici invasivi.

Classe III - aneurisma singolo di piccolo-medio calibro (>3 mm <6 mm o tra + 3 e + 7 SDS) in una o più arterie:
- trattamento con ASA almeno fino alla regressione dell'aneurisma (possibilmente documentata da due controlli successivi negativi);
- controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia

e successivamente annuali;
- ecocardiografia sotto sforzo con valutazione della perfusione miocardica ogni 2 anni al di sopra dei 10 anni;
- coronarografia se evidenziata ischemia miocardica.

Classe IV - uno o più aneurismi ≥6mm, compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione:
- trattamento con antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) a lungo termine;
- terapia anticoagulante negli aneurismi giganti (warfarin; in alternativa eparina a basso peso molecolare nei lattanti e in prima infanzia);
- controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 6 mesi;
- ecocardiografia sotto sforzo con valutazione della perfusione miocardica annuale;
- coronarografia nei primi 6-12 mesi e successivamente su indicazione clinica o dei test non invasivi;
- *counselling* finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti.

Classe V - ostruzioni coronariche alla angiografia:
- trattamento con antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) a lungo termine con o senza terapia anticoagulante negli aneurismi giganti (warfarin; in alternativa eparina a basso peso molecolare nei lattanti e nella prima infanzia);
- eventuale terapia con beta-bloccanti per ridurre il consumo di ossigeno;
- controlli cardiologici ogni 6-12 mesi con ECG ed ecocardio + eventuale Holter;
- ecocardiografia sotto sforzo con valutazione della perfusione miocardica annuale;
- coronarografia per indirizzare le opzioni terapeutiche e in caso di insorgenza o peggioramento di ischemia miocardica;
- *counselling* finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti

Livello di prova VI, racc. C.

L'ischemia del miocardio nei bambini con MK è generalmente silente: la SPECT (*single photon emission computer tomography*) è da considerarsi raccomandata per lo *screening* d'ischemia miocardia che potrebbe essere presente in bambini asintomatici e in assenza di anomalie angiografiche.
E' possibile considerare, mutuando l'esperienza dall'adulto, anche l'Ultrafast CT scan (64 strati) per la valutazione morfologica delle arterie coronarie, in particolare in pazienti adolescenti e nell'interim tra eventuali valutazioni invasive con coronarografia.

Tabella 5. Fattori di rischio CV da monitorare

- Controllo pressione arteriosa
- Valutazione IMC
- Valutazione profilo lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi)
- Determinazione glicemia a digiuno

Raccomandazioni per la prevenzione del rischio cardiovascolare

I bambini con malattia di Kawasaki, con o senza aneurismi coronarici, sembrano essere a maggior rischio di sviluppare aterosclerosi per la persistenza di anomalie subcliniche come una maggiore rigidità dei vasi o una disfunzione endoteliale.
Un maggior rischio cardiovascolare nei bambini con MK è correlato anche a un alterato profilo lipidico (in particolare con ridotti valori di HDL), a più alti valori di pressione arteriosa e a sovrappeso.
In considerazione del maggior rischio aterosclerotico, è importante incoraggiare l'attività fisica (con intensità adeguata al quadro coronarico).
Parallelamente ai controlli cardiologici sarà quindi necessario valutare l'indice di massa corporea (IMC), il profilo lipidico (con trigliceridi, colesterolo LDL e HDL), la glicemia a digiuno e impostare eventuale terapia con statine nei bambini di età >10 anni che non rispondono alle restrizioni dietetiche e all'esercizio fisico dopo 6 mesi. E' inoltre importante evitare altri noti fattori di rischio cardiovascolare come il fumo, sia attivo sia passivo (**livello di prova VI, racc. B**).

Idoneità sportiva

Le certificazioni per l´attività sportiva non agonistica vanno redatte dal pediatra di fiducia e/o dal medico di famiglia.
Se i bambini/adolescenti con pregressa MK sono desiderosi di praticare sport non agonistico la valutazione dell'idoneità all'attività sportiva è diversa a seconda se la malattia è complicata da coinvolgimento cardiaco o no.
In entrambi i casi, i pazienti non si sentono malati e, quindi, non hanno limitazioni funzionali soggettive; il rischio cardiovascolare, presunto dal pregresso danno coronarico, generalmente è difficile da evidenziare. Anche in portatori di aneurismi giganti, i test da sforzo con valutazione della perfusione coronarica possono risultare normali.
Essendo la malattia di recente definizione, esistono pochi dati in letteratura che ci permettono di definire il rischio legato all'attività sportiva ed è difficile determinare quando le dimensioni di un aneurisma possono condizionare la concessione dell'idoneità all'attività fisica; aneurismi giganti o plurimi impongono ovviamente più prudenza che non situazioni cardiologiche meno impegnate. Pertanto il giudizio deve essere fornito da centri con provata esperienza.

La scelta del tipo di attività fisica non è obbligata; le restrizioni più che alla patologia sono legate all'eventuale terapia in corso (anticoagulanti, antiaggreganti).
Il ruolo del pediatra non è solo quello di decidere circa la concessione d'idoneità sportiva non agonistica, sentito il parere del cardiologo pediatra, ma anche e soprattutto di dare indicazione sul tipo di attività.
La valutazione attenta della classe di rischio del paziente e dell'attività sportiva che vuole svolgere sono presupposti indispensabili per una decisione corretta, che non limiti le aspirazioni del bambino, ma che allo stesso tempo non lo esponga a rischi potenzialmente anche fatali.
Utile la consultazione della tabella 6, redatta dall'American Academy of Pediatrics che riporta la classificazione degli sport in sport da contatto e collisione, da contatto limitato e non da contatto ulteriormente classificati come molto faticosi, moderatamente e poco faticosi. In tutti i pazienti in trattamento antiaggregante, indipendentemente dall'età, sono sconsigliabili gli sport e giochi, con stretto contatto fisico e collisione; nei bambini che assumono farmaci anticoagulanti vanno sconsigliati anche gli sport da contatto limitato.
Nel caso specifico della malattia di Kawasaki, al fine di formulare un eventuale giudizio d'idoneità all'attività sportiva, è corretto procedere nel seguente modo:

Tabella 6. Classificazione degli sport dell'American Academy of Pediatrics

Tipo di coinvolgimento fisico	Sport
Contatto, collisione	Boxe, hockey su prato, hockey su ghiaccio Football americano Motocross Arti marziali, rodeo, calcio, lotta
Contatto e impatto limitati	Baseball, basket, ciclismo, subacquea Atletica-salti (salto in alto e salto con l'asta) Ginnastica, equitazione Pattinaggio su ghiaccio/a rotelle, aerobica Canottaggio, scherma Atletica-lanci (disco, giavellotto, peso), corsa, nuoto, tennis, corsa campestre, sollevamento pesi
Senza contatto, faticosi	Sci (fondo, discesa, sci d'acqua) Softball Squash, pallamano Pallavolo
Senza contatto, moderatamente faticosi	Volano Curling Tennis tavolo
Senza contatto, non faticosi	Tiro con l'arco Golf Tiro a segno

- anamnesi familiare e personale con particolare riferimento alla patologia in oggetto;
- visita clinica, con misurazione della pressione arteriosa;
- elettrocardiogramma a riposo su 12 derivazioni;
- ecocardiogramma mono e bidimensionale color doppler, con lo scopo, tra l'altro, di evidenziare la eventuale presenza di aneurismi delle coronarie;
- prova da sforzo al tappeto rotante per determinare:
  - grado di tolleranza allo sforzo;
  - comportamento di ritmo e frequenza cardiaca
  - comportamento della pressione arteriosa
  - eventuale presenza di ischemia miocardica
- in caso di presenza o sospetto di fenomeni aritmici: elettrocardiogramma dinamico continuo delle 24 ore (Holter);
- altri esami supplementari a giudizio del medico.

Se gli esami eseguiti sono nella norma, l'idoneità può essere concessa, solitamente per un anno, l'idoneità alla attività fisica che può essere anche agonistica aggiungendo un esame spirografico per la determinazione di flussi e volumi polmonari e un esame urine:

- classi I e II: dopo le prime 6-8 settimane nessuna restrizione dell'attività fisica (non agonistica) se gli esami clinici e strumentali risultano nella norma;
- classe III: dopo le prime 6-8 settimane nessuna restrizione dell'attività fisica (non agonistica) al di sotto dei 10-11 anni, successivamente guidata dal test da sforzo con valutazione della perfusione miocardica ogni volta che viene richiesto il rinnovo del certificato di idoneità;
- classe IV: attività fisica guidata dall'annuale test da sforzo con valutazione della perfusione miocardica. Sono consentiti sport agonistici a basso impegno cardio-vascolare. Sono vietati sport di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Va effettuata la coronarografia se evidenziata ischemia miocardica;
- classe V: attività fisica guidata da valutazione cardiologica semestrale, con test da sforzo con valutazione della perfusione miocardica almeno annuale. Vietati gli sport di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Vietata l'attività agonistica, ma bisogna evitare uno stile di vita sedentario, pertanto va consigliato un allenamento allo sforzo fisico secondo i protocolli postinfartuali o ischemici dell'adulto e va tenuto in considerazione il rischio aritmico.

Livello di prova VI, racc. A.

Bibliografia

American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine. Recommendations for participation in competitive sports. Pediatrics 1988; 81: 737.

Burns JC et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and and young adults. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 253-57.

Burns JC et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment of Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1144-48.

Burns JC et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr 2005; 146: 662-67.

Burns JC et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr 2008, 153: 833-38.

Cheung YF et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 120-24.

Chiyonobu T et al. Early intravenous gamma globulin retreatment for refractory Kawasaki disease. Clin Pediatr 2003; 42: 269-72.

Delise P et al. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2003 (Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport: C.O.C.I.S.

De Zorzi A et al. Coronary artery dimensions may be missclassified as normal in Kawasaki disease. J Pediatr 1998; 133: 254-58.

Durongpisikkul K et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. Pediatrics 1995; 96: 1057-61.

Fong NC et al. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. Pediatr Cardiol 2004; 25: 31-34.

Fujiwara T et al. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease. Prog Clin Biol Res 1987; 250: 519-20.

Fukushige J et al. Long-term outcome of coronary abnormalities in patients after Kawasaki disease. Pediatr Cardiology 1996; 17: 71-76.

Furukawa S et al. Pentoxifylline and intravenous gamma-globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr 1994; 153: 663-67.

Furukawa T et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child 2008; 93: 142-46.

Furusho K et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet. 1984; 2: 1055-58.

Graham TP et al. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. Task force 2: Congenital Heart Disease. J. Am Coll Card 2005; 45: 1326-33.

Gordon JB et al. When children with Kawasaki Disease grow up. Myocardial and vascular complications in adulthood. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1911-20.

Ham RK et al. Management and outcome of persistence or recurrent fever after initial intravenous gammaglobulin therapy in acute Kawasaki disease. Arch Ped Adol Med 2000; 154: 694-99.

Hashino K et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. Pediatr Int 2001; 43: 211-17.

Hsieh KS et al. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. Pediatrics 2004; 114: 689-93.

Kamiya T et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. In: Kato H, ed. Kawasaki Disease. Proceedings of 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, May 22-25, 1995. New York. NY: Elsevier Science; 1995: 569-73.

Kato H et al. Adult coronary disease probably due to childhood Kawasaki disease. Lancet 1992; 340: 1127-29.

Kato H et al. Long term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation. 1996; 94: 1379-85.

Kavey RE et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. Circulation 2006; 114: 2710-38.

Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Aerugi 1967; 16: 178.

Kobayashi T et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006; 113: 2606-12.

Kusaka S et al. Efficacies and risks of aspirin in the treatment of Kawasaki disease. Prog Clin Biol Res 1987; 250: 401-13.

Marasini M et al. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. Am J Cardiol 1991; 68: 796-97.

Lang B et al. Controversies in the management of Kawasaki disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 427-42.

Love SAJL et al. Salycilate for treatment of Kawasaki disease in children (protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Chicester: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

McCrindle BW et al. Are patients with Kawasaki disease at risk for premature atherosclerosis? J Pediatr 2007; 151: 244-48.

Miura M et al. Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin. Arch Dis Child 2004; 89: 776-80.

Miura M et al. Effects of methylprednisone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. Eur J Pediatr 2008; 167: 1119-23.

Muta H et al. Early intravenous gamma-globulin treatment of Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan. J Pediatr 2004; 144: 496-99.

Muta H et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatrics 2006; 149: 237-40.

Muta H et al. Effect of revision of Japanese diagnostic criterion for fever in Kawasaki disease on treatment and cardiovascular outcome. Circulation J 2007; 71: 1791-93.

Naoumova RP et al. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. Current Opin Lipidol 2004; 15: 413-22.

Newburger JW et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 315: 341-47.

Newburger JW et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 1633-39.

Newburger JW et al. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. Circulation 1991; 84: 625-31.

Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management in Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on reumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American hearth association. Pediatrics 2004; 114: 1708-33.

Oates-Whitehead RM et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev, 2003 (4).

Oouchi K et al. Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease - comparison of therapeutic regimens. Circ J 2005; 69: 265-72.

Ozen S et al. EULAR/PRES Endorsed Consensus Criteria for the classification of childhood vasculitides under review by ARC. Ann Rheum Dis 2006; 65: 936-41.

Silva AA et al. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. J Pediatr 2001; 138: 400-05.

Stein PD et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. Am J Med 2008; 121: 715-25.

Takahashi M et al. Regression of coronary aneurysm in patients with Kawasaki syndrome. Circulation 1987; 75: 387-94.

Wallace CA et al. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease. Pediatrics 2000; 105: 78.

Williams RV et al. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? Pediatrics 2002; 109: 4.

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle granulomatosi con poliangioite (ex granulomatosi di Wegener)

Definizione

La granulomatosi con poliangioite (GPA) è una vasculite sistemica a eziologia sconosciuta e a patogenesi immunologica che interessa prevalentemente i vasi di piccolo e medio calibro, la cui lesione anatomopatologica tipica è rappresentata da un processo infiammatorio granulomatoso necrotizzante (classificazione di Chapel Hill Consensus Conference CHCC2012) (Jennette 2013).
Recentemente, è stato proposto di modificare l'eponimo "granulomatosi di Wegener" in granulomatosi con poliangioite (Jennette 2011).
La motivazione è data sia dal legame che Friedrich Wegener (uno dei primi medici a descrivere la patologia) ebbe con la dittatura nazista, sia dalla necessità di utilizzare anche nelle nomenclatura internazionale termini descrittivi globali.

Epidemiologia

La GPA è una malattia rara con una prevalenza di circa 3 casi su 100.000 abitanti in Europa e Nord America e di circa 16 su 100.000 in Svezia (paese a maggior prevalenza); interessa la popolazione maschile e femminile con uguale frequenza e ha un esordio compreso tra la quarta e la quinta decade di vita anche se può presentarsi in qualsiasi età (Cotch 1996, Mohammad 2007, Gibelin 2011).

Tabella 1. Classificazione CHCC2012

- Vasculite dei vasi di grande calibro
- Vasculite dei vasi di medio calibro
- Vasculite dei vasi di piccolo calibro:
  - poliangioite microscopica
  - granulomatosi con poliangioite
  - granulomatosi eosinofila con poliangioite
- Vasculite dei vasi di calibro variabile
- Vasculite di un solo organo
- Vasculite associata a patologie sistemiche
- Vasculite a eziologia probabile

Clinica

La GPA rappresenta una patologia a carattere infiammatorio con coinvolgimento multisistemico; solitamente, coinvolge le alte e basse vie aeree e il rene, ma può interessare anche l'apparato visivo, uditivo e audio-vestibolare, la cute, le articolazioni eccetera. Come in altre vasculiti sistemiche, fin dall'esordio i pazienti possono presentare sintomatologia sistemica aspecifica come febbre, calo ponderale, malessere generalizzato, astenia, manifestazioni articolari e solo in seguito sviluppare manifestazioni più gravi, come quelle polmonari e renali.
L'interessamento delle vie aeree superiori è una delle manifestazioni più comuni e più precoci della GPA, con una prevalenza che oscilla dal 70 al 95%; in più della metà dei casi il loro coinvolgimento rappresenta la prima manifestazione clinica della malattia. I pazienti possono riferire inizialmente sintomi aspecifici come rinosinusite crostosa complicata da epistassi, rinorrea e iposmia; tipica della malattia è l'erosione della cartilagine nasale che determina la classica deformità (il cosiddetto naso a sella).
Altro reperto specifico, ma raro, è quello della stenosi subglottica, con stridore laringeo e disfonia, che causa dispnea progressiva. Le manifestazioni a carico del sistema audio-vestibolare sono presenti invece nel 20-50% circa dei pazienti con lesioni a carico dell'orecchio medio (otiti medie acute e croniche), il nasofaringe e la mastoide. I sintomi sono caratterizzati da dolore auricolare con secrezione purulenta cui possono associarsi perdita più o meno rapida dell'udito (anche per interessamento vasculitico del sistema cocleare) e paralisi del nervo facciale (Morales-Angulo 2012, Pagnoux 2012).
L'interessamento polmonare, presente fino anche al 90% dei pazienti, è estremamente variabile e la sintomatologia è spesso simile a quella di infezioni polmonari (Gómez-Puerta 2009, Hernández-Rodríguez 2009, Holle 2010). Il riscontro radiografico di addensamenti polmonari spesso escavati, recidivanti e non responsivi a terapia antibiotica è considerato la manifestazione più tipica di GPA e fa sì che la malattia entri in diagnosi differenziale con numerose patologie infettive e, soprattutto di fronte a lesioni isolate, con i tumori polmonari. Clinicamente, i pazienti spesso presentano tosse produttiva, talvolta con espettorato striato di sangue, associata a dolore toracico e dispnea. Può inoltre non essere raro il riscontro di un quadro d'interstiziopatia polmonare diffusa con immagini radiologiche a "vetro smerigliato" (Csernok 1999; Thickett 2006, Haubitz 2007, Ozaki 2007, Talarico 2012).
A livello renale, invece, la vasculite dà luogo a una glomerulonefrite segmentale necrotizzante pauci-immune, talora con caratteristiche proliferative, che si presenta nella maggior parte dei casi come sindrome nefritica (micro/macroematuria, ipertensione arteriosa, riduzione della funzione renale e proteinuria di entità variabile). L'evoluzione verso l'insufficienza renale rappresenta ancora oggi una delle complicanze più temibili in termini di morbilità e mortalità legate alla GPA.
Altri organi potenzialmente interessati sono la cute (porpora palpabile, ulcere e noduli sottocutanei), il sistema nervoso (mononeuriti multiple, neuropatia periferica, meningite asettica) e l'occhio. L'interessamento oculare e delle strutture orbitarie è relativamente frequente e variabile, con manifestazioni che vanno dalla propostosi del bulbo, all'episclerite e sclerite fino all'interessamento vasculitico della retina (Pagnoux 2008, Kallemberg 2011).

Diagnosi

Esami di laboratorio

Nella GPA, come nella maggior parte delle altre vasculiti, mancano a oggi biomarcatori clinici e sierologici specifici. Tradizionalmente, vengono utilizzati da un punto di vista diagnostico gli anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA) che presentano un pattern citoplasmatico (c-ANCA) all'immunofluorescenza indiretta e che presentano specificità anti-proteinasi 3 alle metodiche immunoenzimatiche (ANCA-PR3). La specificità del test è superiore al 95%, anche se il ritrovamento di falsi positivi (soprattutto per cause infettive) è in aumento. Gli ANCA sono positivi nel 90% dei pazienti con malattia attiva, mentre la proporzione scende al 50% circa nei pazienti in fase di remissione. Occorre ricordare che esiste una piccola percentuale di soggetti che mostra positività degli anticorpi p-ANCA/MPO (Csernok 1999, de Lind van Wijngaarden 2008, Ozaki 2007, Haubitz 2007, Gadola 2012).
I sieri ANCA positivi di pazienti affetti da vasculiti sistemiche primitive producono all'IFI due *pattern* caratteristici:

- **c-ANCA**: colorazione citoplasmatica granulare diffusa. Questo pattern è associato nel 90-95% dei casi alla presenza di autoanticorpi specifici per la PR3;
- **p-ANCA**: colorazione perinucleare, causata nell'80% circa dei casi dalla presenza di MPO-ANCA.

La presenza di 2 o più criteri suggerisce la presenza di GPA con una sensibilità del 88,2% e una specificità del 92%. NB: gli ANCA non rientrano nei criteri classificativi della GPA.

Tabella 2. Anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA) e associazione di patologia

Vasculite	Sensibilità (%) cANCA-PR3	Sensibilità (%) pANCA-MPO
Granulomatosi con poliangioite	70-80	10
Poliangioite microscopica	30	60
Glomerulonefrite con *crescent* idiopatica	30	65
Granulomatosi eosinofila con poliangioite	<5	40

Tabella 3. Criteri dell'American College of Rheumatology: 3 criteri clinici e uno anatomopatologico

Flogosi del cavo orale	Ulcere del cavo orale, dolorose o no, secrezione nasale purulenta ed ematica
Alterazioni radiologiche polmonari	Noduli, infiltrati fissi o lesioni cavitarie
Alterazioni del sedimento urinario	Microematuria (>5 emazie per campo forte ingrandimento) o cilindri ematici
Alterazioni bioptiche di tipo granulomatoso	Flogosi granulomatosa nelle pareti di arterie, arteriole o in sede perivascolare o extravascolare

Diagnosi differenziale

Quando la sua presentazione è tipica, la GPA è facile da distinguere da altre patologie; al contrario, se tutti gli aspetti tipici non sono presenti fin dall'esordio, è più difficile la diagnosi differenziale con le altre vasculiti, la sindrome di Goodpasture, le neoplasie delle vie aeree, le malattie granulomatose infettive e non (particolarmente utile in questi ultimi casi l'effettuazione di una broncoscopia con BAL). Oltre a un'adeguata valutazione multispecialistica (ORL, oculista, dermatologo, eccetera) e un'appropriata valutazione strumentale (TC del massiccio-faciale e del polmone, ecografia dell'addome) la diagnosi di malattia talvolta richiede la dimostrazione istologica (Leavitt 1990, Tarabishy 2010, Gadola 2012).
I principali quadri clinici da porre in diagnosi differenziale sono:

- granulomatosi eosinofila con poliangioite;
- poliangioite microscopica;
- sindrome di Goodpasture;
- linfomi angiocentrici;
- granulomatosi linfomatoide;
- granuloma della linea mediana localizzato al rinofaringe;
- neoplasie polmonari;
- neoplasie rinofaringee;
- *cocaine induced midline destructive lesions* (CIMDL);
- patologie infettive.

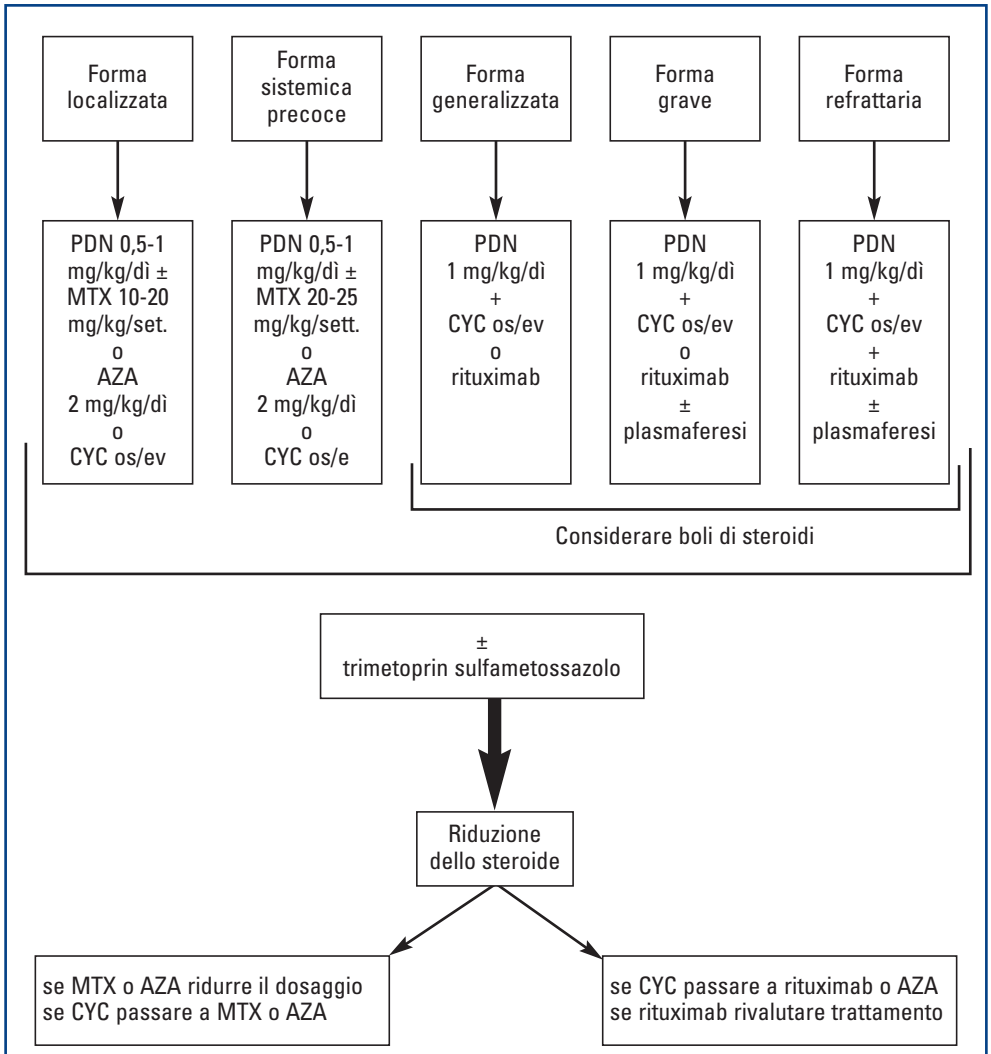
Terapia

La terapia della GPA, così come delle altre vasculiti ANCA associate, ha subito negli ultimi anni cambiamenti che hanno in parte modificato la mortalità e la morbilità dei pazienti. Le terapie si distinguono sostanzialmente sulla base della fase di malattia in terapia d'induzione e terapia di mantenimento (vedi la figura 1 a pag. 289).

Tabella 4. Categorizzazione delle vasculiti ANCA-correlate secondo le raccomandazioni EUVAS (European Vasculitis Study Group)

Categoria	Definizione
Localizzata	Interessamento del tratto respiratorio superiore e/o inferiore, in assenza di altro interessamento sistemico o sintomi costituzionali
Sistemica precoce	Qualunque, in assenza di grave coinvolgimento d'organo o pericolo di vita
Generalizzata	Coinvolgimento renale o di qualunque altro d'organo (creatininemia <5,6 mg/dl)
Grave	Insufficienza renale o di altro organo vitale (creatininemia >5,6 mg/dl)
Refrattaria	Malattia progressiva non responsiva alla terapia con corticosteroidi o ciclofosfamide

Figura 1. Algoritmo terapeutico di induzione e mantenimento nella GPA



Legenda: PDN: prednisone; MTX: metotrexato; AZA: azatioprina, CYC: ciclofosfamide

Tradizionalmente, la terapia d'induzione della GPA è costituita dall'associazione di corticosteroidi ad alte dosi e ciclofosfamide per via orale (1,5-3 mg/kg/dì) o endovenosa pulsatile (750-1.000 mg/mq), mentre altri immunosoppressori come il metotrexato o l'azatioprina vengono riservati all'induzione delle forme meno gravi di malattia o alla fase di mantenimento.
Negli ultimi anni, il rituximab ha dimostrato efficacia pari alla ciclofosfamide sia nel controllo dell'attività di malattia, sia nell'induzione della remissione, apparentemente con un miglior profilo di sicurezza (Langford 2011, Hoffman 2011, Cartin-Ceba 2012).

Raccomandazioni EULAR per la gestione delle vasculiti dei vasi di piccolo e medio calibro

Raccomandazione di forza A

La determinazione degli ANCA deve avvenire in laboratori accreditati con controlli esterni di qualità. Devono essere testati in IFI (c/p-ANCA) ed ELISA (PR3/MPO). La negatività degli ANCA non esclude la diagnosi di granulomatosi con polinagioite (**prova di livello 1a**). E' raccomandato l'utilizzo combinato di ciclofosfamide (per via endovenosa od orale) e corticosteroidi per indurre la remissione della GPA. E' incoraggiata inoltre la profilassi nei confronti del *P. jiroveci* nei pazienti in terapia con ciclofosfamide con trimetroprim/sulfametossazolo (**prova di livello I**). In pazienti con malattia renale grave rapidamente progressiva è indicata, in aggiunta alla terapia di base, la plasmaferesi (**prova di livello Ib**). E' indicata come terapia di mantenimento in associazione a basse dosi di steroidi l'azatioprina (2 mg/kg/dì) per almeno 18 mesi (**prova di livello Ib**).

Raccomandazione di forza B

I pazienti con vasculite ANCA-associata devono essere suddivisi in base al grado di gravitità della patologia per definire al meglio la terapia (**prova di livello IIb**). L'utilizzo del metotrexato (per via orale o intramuscolare) è raccomandato (in associazione ai corticosteroidi) in alternativa alla ciclofosfamide per l'induzione della remissione laddove non vi sia compromissione severa d'organo o pericolo di vita (**prova di livello Ib**). E' indicata come terapia di mantenimento in associazione a basse dosi di steroidi la leflunomide (20-30 mg/dì) (**prova di livello Ib**) o il mehotrexato (20-25 mg/kg/settimana) (**prova di livello IIb**).

Raccomandazione di forza C

Una biopsia in pazienti con GPA e malattia renale attiva mostra una necrosi segmentale in più dell'85% dei casi e proliferazione extracapillare in più del 90% (**prova di livello III**). E' raccomandata a ogni visita un'accurata valutazione clinica e la determinazione dell'esame urine, funzionalità renale, epatica e crasi ematica (**prova di livello III**). E' raccomandato l'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi (preferibilmente per via endovenosa, se necessario un rapido effetto) in associazione a immunosoppressori per l'induzione della remissione; è consigliato solitamente un dosaggio di prednisone di 1mg/kg/dì per 1 mese circa, da ridurre a non meno di 15 mg/dì per i primi 3 mesi, fino a una dose di mantenimento di 10 mg/dì, o meno (**prova di livello III**).
Possono essere prese in considerazione terapie alternative (in particolare IVIg e rituximab) nei pazienti che non raggiungono uno stato di remissione o in caso di ricaduta nonostante una terapia standard massimale (**prova di livello III**). Indagare in caso di ematuria persistente non altrimenti spiegata in pazienti precedentemente esposti a terapia con ciclofosfamide (**prova di livello IIb**).

Raccomandazione di forza D

Le vasculiti dei vasi di piccolo e medio calibro devono essere gestite a livello di centri esperti di riferimento (**prova di livello III**).

Bibliografia

Cartin-Ceba R et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 15-23.

Cotch MF et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. Arthritis Rheum 1996; 39: 87-92.

Csernok E et al. Immunopathology of ANCA-associated vasculitis. Intern Med 1999; 38: 759-65.

de Lind van Wijngaarden RA et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 237-52.

EUVAS (European Vasculitis Study Group) https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.vasculitis.org%2F&ei=3HszUbOCEsbm4QSdy4-Bw&usg=AFQjCNEsEoHYdxq_A3kOt7VjYNt8Wfmp7w&sig2=07HXBwJ9pzyjPCyXijw9Ow&bvm=bv.43148975,d.Yms

Gadola SD et al. Vasculitis in 2011: the renaissance of granulomatous inflammation in AAV. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 74-76.

Gibelin A et al. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 264-73.

Haubitz M. ANCA-associated vasculitis: diagnosis, clinical characteristics and treatment. Vasa 2007; 36: 81-89.

Hernández-Rodríguez J et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. Chest 2009; 136: 1101-11.

Hoffman GS. What does the future hold for clinical studies in vasculitis? Clin Exp Immunol 2011; 164: S35-38.

Holle JU et al. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 2010; 36: 507-26.

Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Clin Exp Immunol 2011; 164: S7-10.

Jennette JC et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.

Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2011; 70: S59-63.

Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Clin Exp Immunol 2011; 164: S31-34.

Leavitt RY et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1101-07.

Mohammad AJ et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1329-37.

Morales-Angulo C et al. Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). Acta Otorrinolaringol Esp 2012; 63: 206-11.

Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. Clin Exp Immunol. 2011; 164: S27-30.

Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. Allergol Int 2007; 56: 87-96.

Pagnoux C. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Rev Prat 2008; 58: 522-32.

Pagnoux C et al. Vasculitis of the upper airways. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13541.

Talarico R et al. Large- and small-vessel vasculitis: a critical digest of the 2010-2011 literature. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S130-38.

Tarabishy AB et al. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. Surv Ophthalmol 2010; 55: 429-44.

Thickett DR et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 261-68.

Miscellanea

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'eritema nodoso

Definizione

L'eritema nodoso (EN) è una patologia a esordio acuto caratterizzata dalla comparsa di noduli cutanei eritematosi, dolenti e duri alla palpazione, espressione clinica di una panniculite settale del tessuto connettivo adiposo sottocutaneo.

Epidemiologia

L'EN ha un'incidenza di 2,4 casi su 10.000 abitanti/anno. La patologia presenta una netta preferenza per il sesso femminile (4:1), ma non nell'età pediatrica, in cui l'incidenza nei due sessi è sovrapponibile. Il picco d'incidenza è tra i 18 e i 34 anni.

Patogenesi e istopatologia

Lo sviluppo di eritema nodoso è sostenuto da una reazione d'ipersensibilità ritardata (IV tipo secondo Gell Coombs) nei confronti di numerosi antigeni, che possono avere origine sia endogena sia esogena. L'EN è il prototipo di panniculite settale in assenza di vasculite. Infatti, i setti del tessuto adiposo sottocutaneo appaiono ispessiti e infiltrati da cellule infiammatorie; talvolta, queste possono estendersi alle aree perisettali dei lobuli adiposi.
E', inoltre, possibile osservare, nel derma sovrastante, anche un infiltrato infiammatorio composto prevalentemente da cellule linfocitarie. Sembra che il caratteristico aspetto eritematoso della lesione sia dovuto a tale componente, mentre l'aspetto nodulare e rilevato sarebbe dovuto all'interessamento del tessuto sottocutaneo.
La composizione dell'essudato infiammatorio si evolve nel tempo: inizialmente consta di granulociti polimorfonucleati neutrofili, edema interstiziale e piccole soffusioni emorragiche mentre, nelle fasi avanzate, sono i linfociti, i macrofagi e le cellule gigantocellulari multinucleate a costituire le componenti principali. Occasionalmente, l'infiltrato invade i lobuli adiposi, configurando un quadro di panniculite lobulare fittizia, che si distingue dalla forma vera in quanto non si accompagna a importante necrosi adipocitaria. I granulomi radiali di Miescher, costituiti da aggregati nodulari di istiociti, sono un segno istopatologico patognomonico di eritema nodoso.

Eziologia e fattori scatenanti

Le cause possono essere infettive, neoplastiche, iatrogene o correlate a patologie sistemiche. Il

corretto inquadramento eziologico permette di instaurare una terapia mirata nei confronti del fattore scatenante. Tuttavia, la forma idiopatica di eritema nodoso resta quella di più frequente riscontro, superando il 50% dei casi.
Le infezioni da **streptococco beta emolitico** sono la causa identificabile più comune di EN contando fino al 48% del totale; perciò, i pazienti con EN andrebbero indagati con tampone faringeo e titolo antistreptolisinico (da ripetere a 4 settimane dall'inizio del trattamento). I noduli compaiono generalmente 2-3 settimane dopo un episodio di faringite streptococcica. La PCR *real-time* sta divenendo una metodica sempre più importante per la diagnosi di faringite streptococcica con ottimi valori di accuratezza diagnostica.
L'EN è anche una delle manifestazioni cutanee di **tubercolosi primaria**, e in alcuni casi, può precedere la positivizzazione del test cutaneo alla tubercolina. Tutti i pazienti con EN andrebbero stratificati per il rischio di esposizione al bacillo tubercolare e una terapia antibiotica mirata andrebbe instaurata in quei pazienti in cui l'eritema nodoso si associa a positività alla Mantoux. Anche altri micobatteri, detti atipici, si sono dimostrati in grado di indurre lo sviluppo di EN.
La **sarcoidosi** è causa di circa il 25% dei casi di EN; se associata ad artrite, uveite, linfadenopatia bilaterale, configura la cosiddetta sindrome di Löfgren.
Molte **micosi sistemiche** si associano alla presenza di eritema nodoso. Tra queste le più importanti sono le infezioni da *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Coccidioides immitis.* Anche altri **patogeni di natura batterica** come la *Yersinia enterocolitica* il *Mycoplasma pneumoniae*, le salmonelle, il *Campylobacter sp.* la *Clamydia sp,* il meningocco e il gonococco e alcuni **virus** tra cui il CMV, EBV e HBV possono causare EN.
Le reazioni da ipersensibilità nei confronti di farmaci causano circa il 3-10% dei casi: i contraccettivi orali, alcuni antibiotici (tra cui i sulfamidici e le beta lattamine) e, meno frequentemente, gli inibitori di pompa protonica, sono stati associati allo sviluppo di EN.
Oltre alle infezioni gastrointestinali determinate dai patogeni di cui sopra, l'EN è la manifestazione dermatologica più comune nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, (soprattutto il morbo di Chron). Spesso l'esordio segue di qualche anno la diagnosi primaria e si correla con le riacutizzazioni di malattia.
Infine, l'EN può essere una manifestazione paraneoplastica, soprattutto di malattie linfoproliferative e, meno frequentemente, di carcinoidi o carcinomi colo rettali o pancreatici.

Diagnosi

Clinica

I noduli eritematosi, dolenti e a margini non ben definiti, il cui diametro può variare da 1 a 10 cm si evolvono durante il decorso della malattia, divenendo più duri e dolenti alla palpazione e variando le tonalità di colore dal rosso vivo al bluastro fino ad assumere, nelle fasi finali, una colorazione giallastra. I noduli caratteristicamente si presentano sulle superfici estensorie degli arti inferiori, soprattutto nella regione pretibiale, ma possono presentarsi anche sulla superficie estensoria dell'avambraccio, a livello delle cosce o del tronco.

Le eruzioni cutanee hanno solitamente prodromi inquadrabili in un corteo sintomatologico simil-influenzale, con febbre, malessere generale, iporessia, astenia, mialgie e, infine, poliartralgie soprattutto a carico di polsi, caviglie, ginocchia e piedi; in alcuni casi sono vere e proprie sinoviti che non acquisiscono mai carattere erosivo.
Le lesioni cutanee tendono a risolversi spontaneamente in 6-7 settimane, ma in alcuni casi possono persistere più a lungo, fino a 18 settimane per le forme indotte da infezione, fino a 6 mesi nelle forme idiopatiche.

Esami di laboratorio e strumentali

Le possibili cause di eritema nodoso sono estremamente varie: un'attenta anamnesi dovrà raccogliere informazioni su malattie pregresse, alvo, assunzione di farmaci, viaggi all'estero o di familiarità nota.
Una valutazione di base dovrebbe includere un esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, la misurazione di VES e PCR, TAS, tampone faringeo, analisi delle urine, test alla tubercolina, quantiferon (per la TBC) e Rx torace, particolarmente utile quando si sospetta un'eziologia tubercolare, neoplastica o da sarcoidosi. In quest'ultimo caso è opportuno inoltre valutare i livelli ematici dell'*angiotensin-converting enzyme* (ACE).
Per quanto riguarda, invece, la possibile natura infettiva, è d'appoggio alla diagnosi la sierologia per HBV, HCV, CMV, EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, salmonelle, *Campylobacter sp.* e *Clamydia sp.*
E' opportuno anche cercare il sangue occulto fecale, nel sospetto di una malattia infiammatoria cronica associata ed eseguire coprocolture per escludere una forma secondaria a infezione gastrointestinale.

Diagnosi differenziale

L'eritema induratum (EI) di Bazin è la lesione che più spesso si mette in diagnosi differenziale con l'eritema nodoso; le sue lesioni, però, interessano principalmente la regione posteriore delle gambe in donne adulte, tendono a essere più durature, a ulcerare e, infine, si risolvono dando esiti cicatriziali. Il dubbio diagnostico tuttavia si risolve con l'esecuzione della biopsia lesionale che mostra nel caso dell'EI una panniculite lobulare.
La **poliarterite nodosa** (PAN) può presentarsi con noduli eritematosi dolenti agli arti inferiori, che, però, si localizzano con più frequenza sulla superficie dorsale degli arti inferiori e sono spesso ulcerate e associate ad altri reperti dermatologici suggestivi di vasculite come la *livedo reticularis*. Da un punto di vista istopatologico, inoltre, le lesioni da PAN coinvolgono arterie di medio calibro e le arteriole dei setti del pannicolo adiposo, le cui pareti appaiono ispessite e configurano il quadro di necrosi fibrinoide, senza mai determinare interessamento flogistico del setti o dei lobuli adiposi.

Anche in alcune forme di **pancreatite** si formano noduli sottocutanei, dovuti a digestione del tessuto adiposo sottocutaneo a opera delle lipasi pancreatiche liberate nel circolo ematico.
Va posta in diagnosi differenziale anche la rara **panniculite di Weber-Christian** forma di panniculite lobulare idiopatica caratterizzata da noduli sottocutanei non suppurativi, localizzati a livello del tronco, delle natiche e delle cosce, che guariscono lasciando una cicatrice depressa. La malattia può avere anche un interessamento sistemico con coinvolgimento di pericardio, mesentere, fegato, milza, reni: in questi pazienti la mortalità è significativa. La diagnosi differenziale di certezza, anche in questo caso, è fatta dalla microscopia ottica, che rivela per questa forma un coinvolgimento prevalentemente lobulare del pannicolo sottocutaneo.

Terapia

Generalmente l'EN ha un andamento autolimitante e le lesioni tendono a risolversi in qualche settimana. Per il trattamento possono essere utilizzati FANS (come acido acetilsalicilico, ibuprofene, indometacina) al fine di ridurre l'infiammazione e il dolore, sia a livello delle lesioni cutanee, sia delle eventuali artriti.

Linee guida per la diagnosi e la terapia delle sindromi dolorose loco-regionali

Definizione

Le patologie extrarticolari sono entità nosologiche di frequente osservazione nella pratica clinica: riguardano le strutture al di fuori delle articolazioni, quali tendini, legamenti e strutture connettivali. Si classificano in base alla sede interessata.
Sono di solito causate da microtraumatismi ripetuti, specie di origine lavorativa, anche se possono riconoscere cause dismetaboliche o infiammatorie.

Patologie extrarticolari della spalla

Nella figura 1 (a pag. 299) è descritto l'iter diagnostico delle patologie extrarticolari della spalla.

Tendinite della cuffia dei rotatori

Di solito interessa il tendine sovraspinato. Si può associare a borsite sottoacromiodeltoidea.
E' caratterizzata da dolore, anche notturno, a esordio acuto o subdolo.
I test provocativi sono:
- segno dell'arco doloroso: il dolore compare nei gradi intermedi di abduzione (60°-120°);
- flessione anteriore forzata (segno di Neer): il dolore è causato dall'urto della cuffia dei rotatori contro il margine anteriore dell'acromion;
- intrarotazione interna forzata del braccio flesso in avanti di 90° (segno di Hawkins) che contrappone la cuffia dei rotatori al legamento coraco-acromiale;
- abduzione contrastata del braccio.

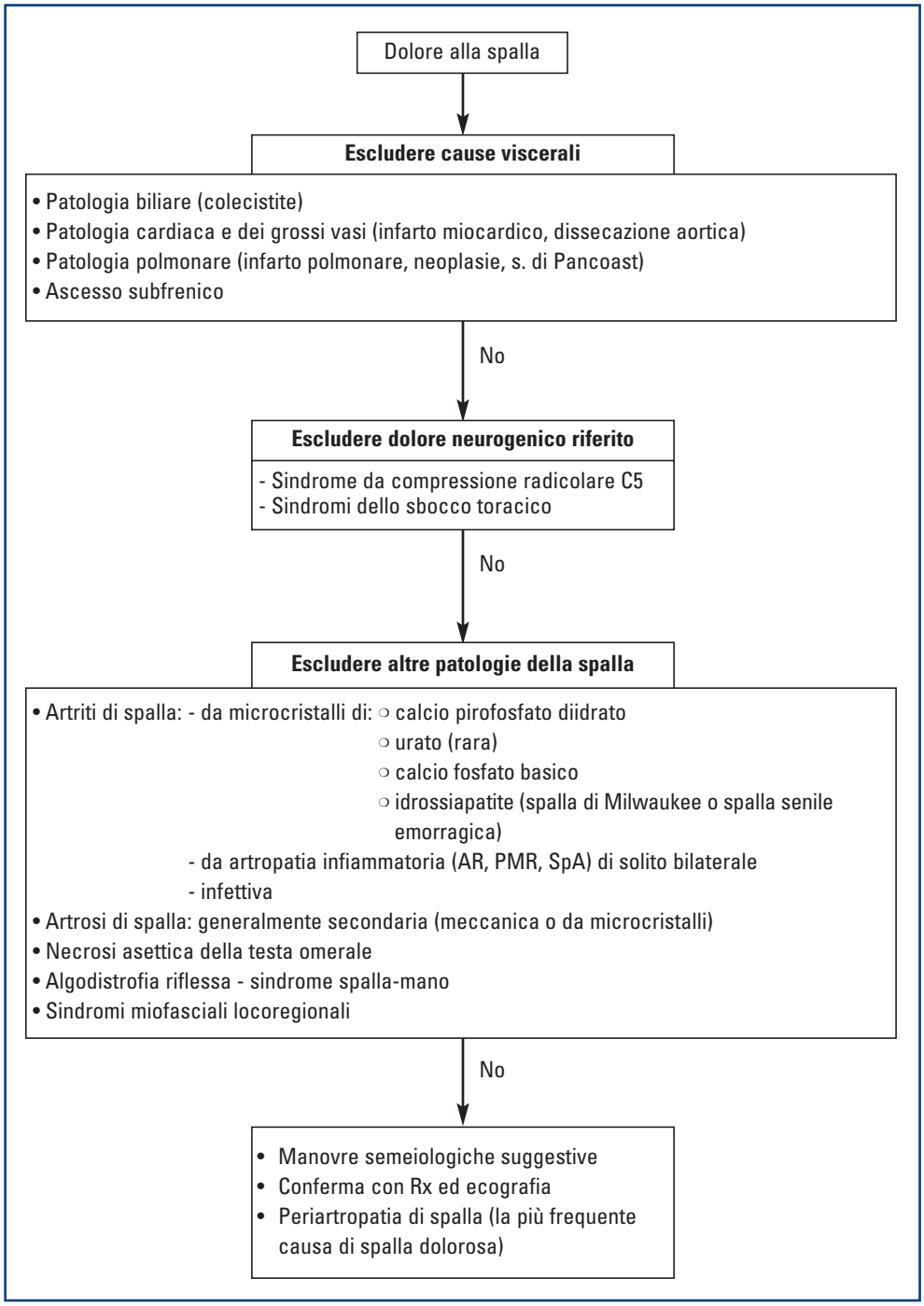
Tendinite del capo lungo del bicipite

E' caratterizzata da dolore alla spalla anteriormente.
I test provocativi sono:
- dolorabilità alla flessione anteriore contrastata a gomito esteso (test di Speed);
- dolorabilità alla supinazione dell'avambraccio contro resistenza (test di Yergason).

Capsulite adesiva (spalla congelata)

E' dovuta a retrazione della capsula articolare spesso di natura algodistrofica e comporta:
- dolore diffuso alla spalla, continuo, anche notturno;
- riduzione della mobilità attiva e passiva della spalla.

Figura 1. Algoritmo diagnostico nella spalla dolorosa



Terapia della tendinopatia della cuffia dei rotatori (periartrite di spalla)

Obiettivi terapeutici:
- controllo del dolore;
- mantenimento della funzione.

Presidi terapeutici:
- analgesici o FANS;
- applicazioni di ghiaccio in fase acuta;
- fisiochinesiterapia: iniziare con i movimenti pendolari di Codman appena possibile, programma riabilitativo per il rinforzo dei muscoli della cuffia dei rotatori, ultrasuoni a contatto.

Indicazioni alla terapia chirurgica:
- sindrome da *impingement* resistente alla terapia medica e fisica;
- lacerazione completa della cuffia dei rotatori.

Patologie extrarticolari del gomito

Epicondilite

Il dolore è evocabile alla pressione sull'epicondilo; vi è dolorabilità alla dorsiflessione del polso contro resistenza.

La terapia si avvale di:
- *splint* (bendaggio dell'avambraccio per ridurre le sollecitazioni sull'inserzione dell'estensore radiale breve del carpo o immobilizzazione del polso);
- FANS per uso locale o sistemico;
- infiltrazione di steroidi (raccomandabile una sola infiltrazione, per il rischio di cronicizzazione).

Nei casi resistenti:
- infiltrazione con tossina botulinica;
- terapia chirurgica (**racc. A**).

Epitrocleite

Il dolore è evocabile alla pressione sull'epitroclea e vi è dolorabilità alla flessione del polso.

Borsite olecranica

Il dolore e la tumefazione sono localizzati in corrispondenza dell'olecrano; può essere settica.

Patologie extrarticolari del polso e della mano

Tenosinovite di De Quervain

La diagnosi è data dal riscontro di:
- tumefazione e dolorabilità lungo il decorso dei tendini abduttore lungo ed estensore breve del pollice;

- positività del test di Finkelstein (con il pollice flesso stretto fra le altre dita la deviazione ulnare del polso evoca la sintomatologia).

La terapia si avvale di:
- tutore di immobilizzazione del I raggio;
- antinfiammatori non steroidei per uso locale o sistemico;
- infiltrazioni di steroidi;
- chirurgia nei casi refrattari.

Dito a scatto o tenosinovite stenosante dei flessori delle dita

La diagnosi è data dal riscontro di:
- dolore con scatto alla flessione del dito;
- dolorabilità lungo il decorso del tendine;
- frequente in soggetti con diabete o ipotiroidismo.

La terapia prevede:
- infiltrazione di steroidi;
- chirurgia nei casi refrattari.

Patologie extrarticolari dell'arto inferiore

Sindrome del gran trocantere (periartrite dell'anca)

Spesso è associata a dismetria degli arti inferiori e a contrattura della banda ileo-tibiale. Il dolore è localizzato alla regione laterale dell'anca ed è evocato dalla extrarotazione dell'anca e dalla pressione dell'area peritrocanterica.
Terapia si avvale di:
- fisiochinesiterapia;
- uso di solette livellanti in caso di dismetria;
- antinfiammatori per uso locale o sistemico;
- infiltrazioni di steroidi.

Borsite prepatellare

Il dolore e la tumefazione sono circoscritti anteriormente alla rotula; può essere settica.

Tendinite della zampa d'oca

Il dolore è avvertito nella regione mediale del ginocchio. E' frequente in donne obese con ginocchio valgo; talvolta associata è a gonartrosi. La sintomatologia è evocata dalla pressione dell'inserzione della zampa d'oca.
Il trattamento prevede la correzione del mal allineamento, se presente, e l'uso di antinfiamma-

tori non steroidei locali o sistemici. Possono essere utili anche gli ultrasuoni a contatto e le infiltrazioni di steroidi.

Tendinite achillea

La diagnosi e la differenziazione nelle due forme inserzionale e non inserzionale sono ecografiche. La forma inserzionale è associata a spondiloartrite; quella non inserzionale può essere meccanica o iatrogena (da chinolonici).
La terapia si avvale di:
- antinfiammatori non steroidei;
- uso di scarpe comode e di solette del retropiede;
- infiltrazioni di steroidi nella borsa retrocalcaneare (evitare di infiltrare il tendine).

Fascite plantare

E' frequente in soggetti obesi con piede piatto pronato e nelle spondiloartriti. Il dolore si avverte in corrispondenza della fascia plantare, evocato dalla dorsiflessione dell'alluce.
La terapia si avvale di:
- antinfiammatori non steroidei, specie nelle forme infiammatorie;
- ortesi e scarpe adeguate.

Bibliografia

Biundo JJ. Regional rheumatic pain syndromes in Primer of the Rheumatic Diseases, 13th ed, Arthritis Foundation, 2008.

Canoso JJ. Regional Pain Syndromes: diagnosis and management. American College of Rheumatology. www.rheumatology.org.

Ebenbichler GR et al. Ultrasound therapy for calcific tendinitis of the shoulder. N Engl J Med 1999; 340: 1533-38.

Kalichman L et al. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2011; 40: 532-38.

Williams BS et al. Greater trochanteric pain syndrome: a review of anatomy, diagnosis and treatment. Anesth Analg 2009; 108: 1662-70.

Brinks A et al. Corticosteroid injections for greater trochanteric pain syndrome: a randomized controlled trial in primary care. Ann Fam Med 2011; 9: 226-34.

Linee guida per la diagnosi e la terapia di lombalgia, dorsalgia, cervicalgia

Definizione

Lombalgia, dorsalgia e cervicalgia sono sindromi dolorose a eziologia multifattoriale. Il dolore lombare è uno dei più comuni motivi di visita ambulatoriale e circa l'80% della popolazione lo sperimenta, almeno una volta nella vita. L'incidenza di questa condizione aumenta con l'età, raggiungendo il 50% della popolazione oltre i 60 anni. La dorsalgia è un dolore della zona dorsale spesso causato da irritazioni vertebrali (indifferentemente da D1 a D12) o da altri organi o apparati (tra gli altri polmone, colecisti, esofago, stomaco e cuore). La cervicalgia si manifesta con un dolore che colpisce la regione cervicale in modo episodico durante la vita, con periodiche remissioni e livelli variabili di recupero funzionale. Per quanto riguarda il dolore muscolo-scheletrico, segue per frequenza la lombalgia nella richiesta di prestazioni in medicina generale, in tutto il mondo. Può colpire ogni fascia d'età, inclusi bambini e adolescenti.
Nonostante siano state scritte molte linee guida sull'argomento, il Ministero della Salute ha finanziato l'IRCCS Fondazione Don Gnocchi ONLUS di Milano su un progetto di ricerca finalizzata a:

- porre rimedio alla difficoltà di gestione della lombalgia dovuta soprattutto alla mancata corrispondenza fra i livelli di prova di efficacia derivanti dagli studi presenti in letteratura e la forza delle raccomandazioni per il comportamento clinico; alla fattibilità dell'intervento (contesto sociale, disponibilità di struttura e attrezzature);
- verificare l'accettabilità delle raccomandazioni da parte del paziente e dell'operatore sanitario;
- misurare l'economicità dell'intervento.

Il progetto ha dato luogo ai "Percorsi diagnostico terapeutici *evidence-based* per le patologie del rachide lombare" pubblicati nel 2006, che avevano come obiettivi, tra gli altri, la condivisione del percorso, l'utilizzo della *flow-chart* come strumento di sintesi, l'accento sul *counselling* al paziente e gli interventi sulle attività della vita quotidiana. Questi obiettivi in parte corrispondono a quelli messi in evidenza dalle raccomandazioni diagnostico terapeutiche della SIMFER per la cervicalgia consultabili sul sito http://www.simferweb.net/.
Sul sito http://www.gss.it/lombalgia/PDTLombalgia.pdf è possibile consultare le linee guida relative alle patologie vertebrali.

Clinica

Lombalgia

Rappresenta il disturbo muscolo-scheletrico più frequente ed è la prima causa di disabilità prima dei 45 anni. Nel 97% dei casi è di origine meccanica (con dolore al movimento e che migliora

con il riposo), nel 2% è espressione di patologia viscerale e solo nell'1% ha un'origine non meccanica (infiammatoria con dolore prevalente a riposo, neoplastica o infettiva). Interessa uomini e donne in egual misura; insorge fra i 30 e i 50 anni di età; comporta altissimi costi individuali e sociali, in termini di indagini diagnostiche e di trattamenti, di riduzione della produttività e di diminuita capacità a svolgere attività quotidiane. La lombalgia può essere acuta o cronica. Le cause sono molteplici e possono essere rappresentate da patologie dei tessuti molli vertebrali e paravertebrali; da patologie delle strutture ossee e da patologie extravertebrali, degli organi interni (dolore riferito).

Dorsalgia

Si presenta spesso come un dolore di media entità, avvertito come un crampo o con un senso di stanchezza localizzato tra le scapole che può accentuarsi con gli sforzi o con il lavoro.
Le cause possono essere funzionali, in particolare per eccesso di peso corporeo, postura scorretta (anche nella seduta fissa), cifosi e scoliosi, spostamenti manuali di carichi pesanti eseguiti scorrettamente, stazione eretta per lungo tempo e situazioni che creano uno stato di stress; possono essere infiammatorie vertebrali e costali; neuropatiche e dovute ad affezioni degli organi interni.

Cervicalgia

E' un disturbo muscolo-scheletrico che ha come cause comuni le sindromi miofasciali, la fibromialgia, i traumi (sindrome da accelerazione-decelerazione) e la cervicalgia non specifica. I fattori eziologici della cervicalgia aspecifica su base posturale o meccanica sono molteplici e poco conosciuti (depressione, posture errate, ansia, stiramento cervicale e attività occupazionali o sportive). La cervicalgia da distorsione cervicale (colpo di frusta), in assenza di danno osseo o deficit neurologico, rientra in questa categoria.
La prevalenza annuale varia dal 12,1% al 71,5% nella popolazione generale e dal 27,1% al 47,8% tra i lavoratori. La cervicalgia persistente e ad alta disabilità ha una prevalenza nella popolazione generale che va dall'1,7% all'11,5%.
Sono cause meno frequenti di cervicalgia le neoplasie primitive e secondarie, le artropatie infiammatorie (in particolare l'artrite reumatoide e le spondiloartriti), le infezioni (spondiliti tubercolari e spondilodisciti) e le malattie dell'osso (vedi la tabella 1 a pag. 305). Sul sito www.rheumtext.com sono riportate le possibili cause di dolore cervicale non muscolo-scheletrico proposte da Hochberg (in particolare, tra le altre, faringiti, laringiti, tiroiditi, linfoadeniti e aneurisma dell'aorta).
Nel dolore cervicale va preso in considerazione il parametro di unitarietà bio-psico-sociale, considerando oltre agli aspetti clinici (gravità e durata) anche le dimensioni personali, culturali e sociali (ambientali) nonché l'impatto sulle attività e sulla partecipazione che possono risultare limitate.
Sia nella lombalgia sia nella dorsalgia e nella cervicalgia il dolore può essere locale, da contrattura muscolare, radicolare o riferito.

Tabella 1. Cause e prognosi della cervicalgia

Definizione	Causa	Prognosi
Cervicalgia aspecifica o comune	Disfunzionale	Prevalentemente benigna con episodi dolorosi caratterizzati inizialmente da risoluzione spontanea; elevato rischio di ricorrenza e di persistenza del dolore con il passare del tempo
Cervicalgia specifica	Frattura Scoliosi Spondilolistesi Stenosi del canale Ernia discale	Elevato rischio di dolore persistente e di disabilità
Cervicalgia di origine sistemica	Malattie reumatologiche Neoplasie Infezioni	In funzione dell'eziologia primitiva
Cervicalgia di origine viscerale	Polmonare Gastroenterica Epatica Pancreatica	In funzione dell'eziologia primitiva

Diagnosi

In caso di lombalgia acuta è necessario escludere la presenza di neoplasie, di fratture vertebrali, di sindrome della *cauda equina*, d'infezioni (spondilodiscite), di spondiloartrite, di aneurisma dell'aorta addominale e di altre cause addominali. In caso di dorsalgia è necessario escludere la presenza di neoplasie, fratture vertebrali e costali, infezioni (spondilodiscite, polmoniti, *herpes zoster*), malattia ischemica del miocardio, gastriti, ernia iatale, spondiloartrite, alcaptonuria, malattia di Paget, osteoporosi e fibromialgia. Per la cervicalgia si rimanda alla tabella 1.

Lombalgia

Il problema diagnostico principale nella lombalgia è rappresentato da due elementi: riconoscere precocemente le forme non meccaniche; evitare costosi esami strumentali nelle forme meccaniche non complicate.
La lombalgia acuta è rappresentata da un dolore associato o meno a limitazione funzionale riferito alla zona compresa fra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio (lombalgia non specifica) che ha una durata inferiore alle quattro settimane. La lombalgia subacuta ha le stesse caratteristiche di quella acuta, ma la durata si prolunga oltre le 4 settimane, fino a 3 mesi. Si definisce lombalgia ricorrente una condizione clinica caratterizzata da episodi acuti di durata inferiore a 4 settimane e che si ripresenta dopo un periodo di benessere. La lombosciatalgia è rappresentata da

una lombalgia con irradiazione dolorosa sotto al ginocchio (interessamento di L5 o S1, in oltre il 90% dei casi di radicolopatia); la lombocruralgia è dovuta a interessamento di L2, L3 e L4. Se i sintomi si protraggono oltre 3 mesi, si parla di lombalgia o lombosciatalgia cronica.
Un attento esame obiettivo e un'accurata anamnesi sono necessari (vedi la tabella 2 a pag. 307). In caso di lombalgia acuta da sospetta neoplasia o spondilodiscite è raccomandata la risonanza magnetica (RM) del rachide. Nel caso si sospetti una frattura vertebrale è raccomandato l'esame radiografico del rachide. Nel caso si sospetti la sindrome della *cauda equina* è raccomandata la visita neurochirurgica urgente. Qualora si sospetti una spondiloartrite è raccomandata la visita reumatologica. Se il sospetto è rivolto a un aneurisma dell'aorta addominale è raccomandato un esame ecografico urgente dell'addome e una visita chirurgica. Anche nel caso si sospettino altre patologie addominali (per esempio una massa retroperitoneale o un'origine utero-annessiale) è raccomandato l'esame ecografico dell'addome.
Nella lombalgia acuta non specifica, l'obiettivo è demedicalizzare il paziente: non sono raccomandate indagini strumentali del rachide (RX standard e con proiezioni oblique, TC, RM) e, in base ai livelli di prova IB, III e IV, gli esami ematochimici non danno informazioni diverse che nei soggetti sani. Oltre il 90% dei pazienti guarisce spontaneamente entro 4-6 settimane, indipendentemente dalla terapia seguita.
In caso di lombalgia cronica si raccomanda un approccio multidisciplinare; è fortemente raccomandato l'esercizio del *counselling* e l'utilizzo di questionari per individuare i fattori psico-sociali predittivi di cronicizzazione della lombalgia, in accordo con il metodo bio-psico-sociale che considera l'esperienza dolorosa come il risultato dell'interazione tra variabili biologiche, cognitive, comportamentali, ambientali, sociali, culturali e razziali (vedi la tabella 3 a pagina 308).

Dorsalgia

Un attento esame obiettivo e un'accurata anamnesi sono necessari. La dorsalgia è caratterizzata da un dolore toracico posteriore che colpisce circa il 50% della popolazione attiva. Le cause più frequenti possono essere funzionali, infiammatorie e neuropatiche. La dorsalgia può essere distinta in una forma benigna (acuta o cronica) che spesso è caratterizzata da un dolore riflesso di origine cervicale, in una forma di origine posturale e in una forma da distorsione costale. Quest'ultima forma è poco comune, ma non è rara ed è dovuta alle coste fluttuanti in seguito a trauma diretto (judo) o dopo un movimento brusco con rotazione del tronco. Il dolore generalmente si presenta ruotando e flettendo il torace in avanti; nei casi più gravi può verificarsi un blocco della regione dorsale.
La diagnosi si basa sull'esame radiografico del rachide che, da solo, se bene interpretato, può fornire indicazioni utili evitando il ricorso a metodiche più costose. Qualora si sospetti una neoplasia, è raccomandato l'esame TC del polmone, la scintigrafia ossea, l'esofago-gastro-duodenoscopia, l'esame TC/RM del rachide dorsale. Qualora si sospetti una patologia cardiaca, è raccomandata la visita cardiologica. Come per la lombalgia, l'anamnesi, l'esame clinico e le indagini radiologiche possono aiutare nella definizione diagnostica della dorsalgia in assenza di segni d'allarme.

Tabella 2. Segni d'allarme del dolore cervicale

Segni d'allarme (*red flags*)	Cause di cervicalgia
Traumi minori o assenza di traumi, ma osteoporosi	Traumi
Storia di neoplasia, calo ponderale ingiustificato, non miglioramento dopo un mese di trattamento	Neoplasie
Dolore agli arti superiorim paraparesi, incontinenza (mielopatia cervicale)	Compressione midollare
Spondilite anchilosante e altre artropatie infiammatorie	Malattie sistemiche
Abuso di droghe per via iniettiva, infezioni cutanee o genitourinarie	Infezioni
Dolore intrattabile, dolorabilità in corrispondenza dei corpi vertebrali	Dolore
Pregressi interventi chirurgici al collo	Altro

Cervicalgia

Un'attenta e completa valutazione obiettiva e un'accurata anamnesi sono necessari.
E' opportuno classificare la patologia come acuta, subacuta e cronica, per l'inquadramento prognostico e l'impostazione terapeutica. E' raccomandato l'esame obiettivo neurologico per la valutazione di sensibilità, forza e riflessi.
Gli studi di diagnostica per immagini devono essere mirati alla conferma di un sospetto e non vanno usati di *routine* o in alternativa alla visita clinica.
E' raccomandata la prescrizione di esame TC o RM nel caso di documentata compressione neurologica periferica all'esame clinico. In caso di cervicalgia acuta e cronica, è raccomandata la somministrazione di scale di valutazione del dolore, della disabilità e degli aspetti cognitivo-comportamentali.
La combinazione ragionata di anamnesi, esame clinico e indagini radiologiche permette la definizione diagnostica della cervicalgia in assenza di segni d'allarme.
L'adozione del modello bio-psico-sociale è raccomandata in caso di cervicalgia cronica.

Terapia

Lombalgia

Il primo livello di raccomandazione, in accordo con i dati della letteratura (**racc. A, B** e **D**) è quello di fornire al paziente con lombalgia non specifica, informazioni e rassicurazioni sulla possibile genesi della lombalgia.

Tabella 3. Linee guida cliniche per la diagnosi e la terapia della lombalgia acuta e cronica

Lombalgia cronica	Linee guida italiane	SBU's - The Swedish Council on Health Technology Assessment Summary and Conclusions
Principali raccomandazioni diagnostiche	- E' raccomandato effettuare una valutazione degli aspetti psicologici e socioeconomici (racc. B) - La Rx non è raccomandata in assenza di segni neurologici o di allarme (racc. B) - Nei pazienti già operati (*failed back syndrome*) l'esame di scelta è la RM con mdc	
Principali raccomandazioni terapeutiche	- Si raccomanda l'esecuzione di specifici esercizi per la schiena, anche se non è possibile stabilire quale tipo di esercizio (racc. A) - Le *back school* in ambiente di lavoro sono raccomandate (racc. A) - I FANS sono efficaci e possono essere prescritti dopo aver valutato eventuali controindicazioni (racc. A) - Le TENS possono essere efficaci per ridurre il dolore (racc. A) - La manipolazione può essere indicata nelle riacutizzazioni (racc. D)	- Miorilassanti, FANS e paracetamolo sono efficaci (racc. C) - Esercizi specifici per la schiena sono efficaci (racc. A) - La manipolazione è efficace a breve termine (racc. A) - La presa in carico da parte di un *team* multidisciplinare è efficace (racc. A) - Il trattamento intensivo presso luoghi di cura residenziali è efficace (racc. A) - L'agopuntura è efficace (racc. C)
Trattamenti non efficaci o di efficacia non provata	- Trazioni, corsetti, *biofeedback* e agopuntura non sono raccomandati (racc. A) - La terapia con mezzi fisici non è raccomandata (racc. D) - Il trattamento con paracetamolo può essere tentato (racc. D) - Gli antidepressivi non sono raccomandati per il dolore (racc. A) - Miorilassanti, oppiacei, steroidi per via sistemica, infiltrazioni non sono raccomandati (racc. D)	- La trazione non è efficace (racc. A) - Gli antidepresssivi non sono efficaci (racc. B) - Le prove sull'efficacia delle *back school* sono limitate

E' utile spiegare quale potrebbe essere la verosimile causa scatenante, gli eventuali fattori di rischio connessi all'attività lavorativa e/o ricreativa, ad anomalie strutturali o posturali.
E' raccomandato comunicare l'alta probabilità di prognosi favorevole legata alla natura benigna del disturbo, ma anche l'elevata possibilità di recidive, non indicative di peggioramento, ma con uguale prognosi favorevole, salvo limitate possibilità di cronicizzazione.
E' necessario raccomandare di rimanere attivi e, se possibile, non lasciare il lavoro; sconsigliare il riposo a letto.
Il secondo livello di raccomandazione (**racc. A, B, C** e **D**) è riferito al trattamento farmacologico della lombalgia non specifica. Il paracetamolo è efficace, ma si raccomanda di non superare i 3 grammi al giorno; i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono un rimedio sintomatico efficace, anche se possono dare seri effetti collaterali, in particolare nei soggetti in età avanzata; i miorilassanti sono efficaci, ma sono da considerare di seconda scelta per la dipendenza, il rischio di cadute e la sonnolenza che possono indurre.
Il terzo livello di raccomandazione (**racc. A** e **D**) è relativo all'utilizzo delle terapie fisiche nella lombalgia acuta (4-6 settimane) non specifica.
Non sono utili le trazioni e i corsetti; non sono utili TENS e terapie fisiche (massaggi, ultrasuoni, diatermia a onde corte; le prove d'efficacia della *back school* sono limitate; le manipolazioni sono consigliate solo dopo 2-3 settimane e prima di 6 settimane dall'esordio per i pazienti che non presentano segni di miglioramento (vedi la figura 1 a pagina 310 e la figura 2 a pagina 311).
Si rimanda al documento "Percorsi diagnostico terapeutici *evidence-based* per le patologie del rachide lombare" per quanto non riportato su questo documento.

Dorsalgia

Il trattamento dipende dalla causa. Nel caso di cause funzionali (**racc. C**) possono essere utili manipolazioni e agopuntura; per cause infiammatorie (**racc. A** e **D**) è indicato il trattamento farmacologico con steroidi FANS; per le cause neuropatiche possono essere utili farmaci multivitaminici con potere antiossidante.

Cervicalgia

In caso di cervicalgia di origine sistemica e viscerale, il primo livello di raccomandazione, in accordo con i dati della letteratura (**racc. A, B** e **D**) è quello di fornire al paziente le contromisure terapeutiche in funzione della causa eziologica.
Per la cervicalgia acuta specifica è raccomandato l'utilizzo della terapia medica: paracetamolo (non più di 3 gr al giorno) o FANS.
Se la cervicalgia è acuta e resistente possono essere usati steroidi, analgesici, neurotrofici e farmaci del sistema nervoso centrale e periferico, associati talora a manipolazioni, massaggi, terapia fisica strumentale, agopuntura o blocchi anestetici.

Figura 1. Percorsi diagnostico terapeutici nella lombalgia/lombosciatalgia acuta

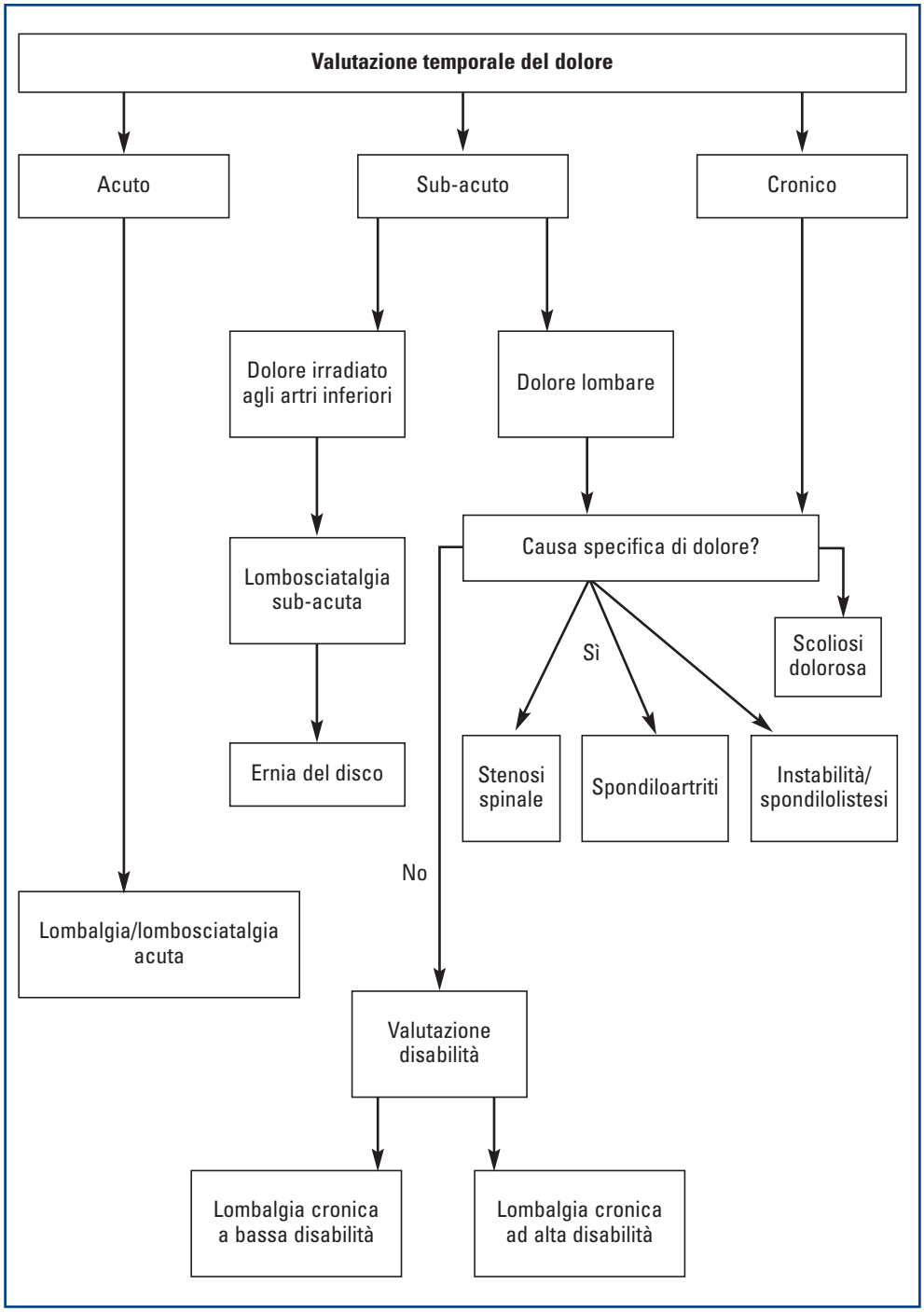
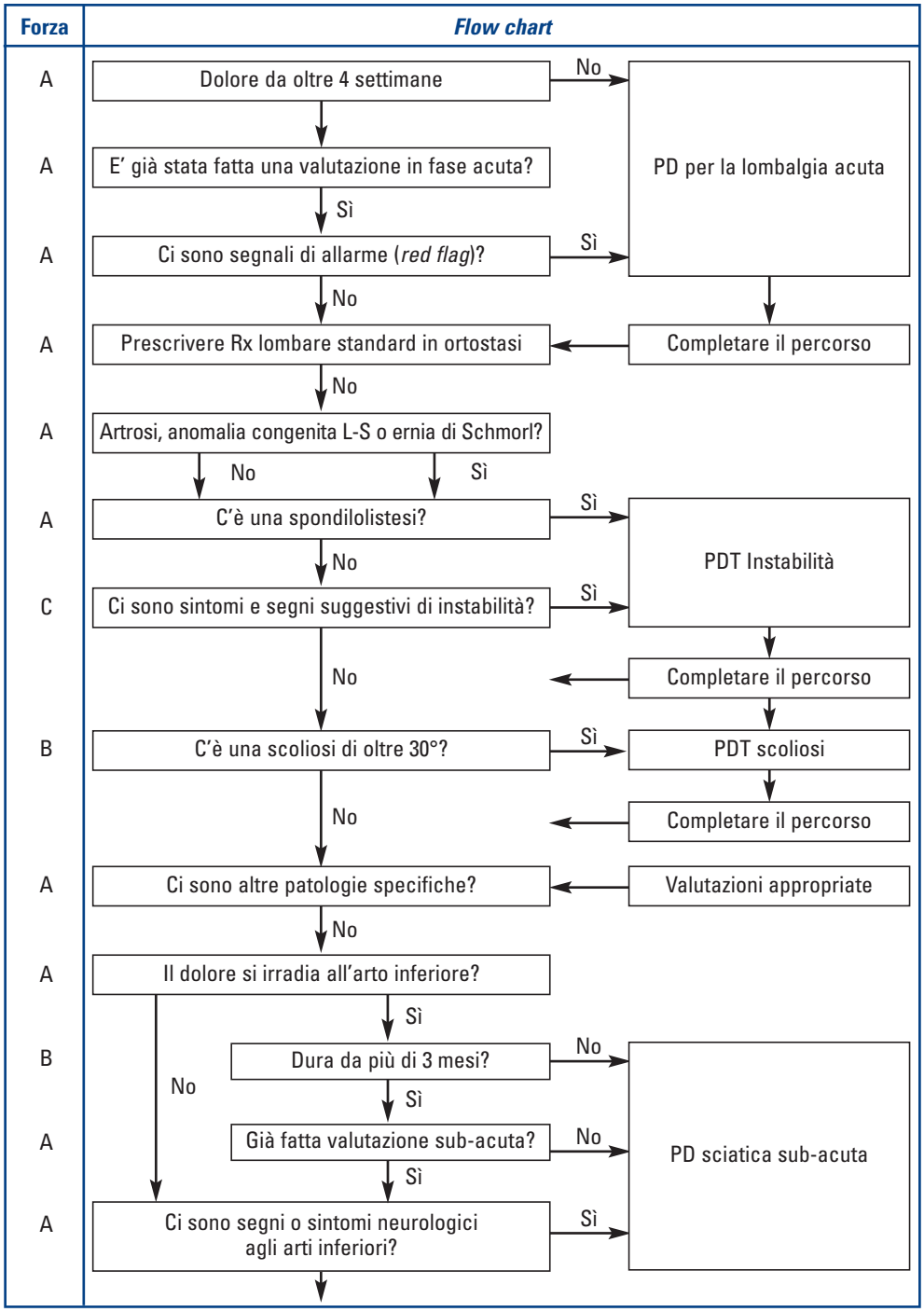


Figura 2. Percorsi terapeutici nella lombalgia/lombosciatalgia sub-acuta



Bibliografia

Allan I et al. Cervical spondylosis and neck pain. BMJ 2007; 334: 527-31.

Cazzola M. La valutazione del paziente con dolore cervicale non specifico. Reumatologia pratica 2010; 5: 63-73.

Deyo RA et al. Low back pain, a Primary care challenge. Spine 1996; 21: 2826-32.

Deyo RA. Low back pain. N Engl J Med 2001; 344: 363-70.

Giovannoni S et al. Percorsi diagnostico terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena. Pisa: Pacini, 2003.

Guzman J et al. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course and care. Spine 2008; 33: S14-23.

Haldeman S et al. The bone and joint decade 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. Executive summary. Spine 2008; 33: S5-7.

Negrini S et al. Diagnostic therapeutic flow-chart for low back pain patients: the italian clinical guidelines. Eura Medicophys 2006; 42: 151-70.

Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche SIMFER per la cervicalgia: http://www.simferweb.net/.

Valobra GN. Trattato di medicina fisica e riabilitazione. Torino: UTET, 1992.

Linee guida per la riabilitazione reumatologica

Le malattie reumatiche, pur diverse tra loro per eziologia, gravità e decorso, creano notevole disabilità sia nelle attività quotidiane sia in quelle socio-economiche e lavorative.
In Italia, l'impatto sull'abilità lavorativa delle malattie reumatiche croniche (reumatismi flogistici cronici, fibromialgia, lombalgia cronica, osteoartrosi, connettiviti, eccetera) è importante e i costi socio-assistenziali superano i quattro miliardi l'anno. I pazienti con artrite reumatoide presentano nel 50% disabilità quotidiane nelle attività domestiche e nel 22,7% notevole modificazione dell'attività lavorativa, compresa la rinuncia a essa.
Secondo il Piano d'indirizzo per la riabilitazione del Ministero della salute del 2011, il paziente reumatico può essere definito una persona ad alta complessità, in quanto affetto da malattia cronica, spesso associata a compromissione sistemica, comorbilità e complicazioni. La riabilitazione di questi pazienti risulta, pertanto, di estrema necessità e complessità.

Caratteristiche della riabilitazione reumatologica

Ruolo guida del reumatologo

Come sottolineato dalle raccomandazioni ASAS/EULAR per la gestione del paziente con spondilite anchilosante, il reumatologo deve gestire il paziente in toto, è responsabile del suo processo educativo ed è la persona di riferimento, a garanzia di un'adeguata comunicazione con tutti i componenti dell'*équipe*. Ha i seguenti compiti nell'ambito della riabilitazione:

- proporre il progetto riabilitativo al paziente, informandolo correttamente e motivandolo;
- effettuare un trattamento farmacologico efficace della malattia reumatica, che permetta lo svolgimento della riabilitazione, controllando l'adesione del paziente e valutando, insieme all'*équipe* riabilitativa, i risultati finali e di *follow-up*;
- fornire all'*équipe* riabilitativa la diagnosi e definire la presenza e la gravità delle manifestazioni extra-articolari della malattia e di patologie concomitanti che possano influenzare il percorso riabilitativo;
- coordinare l'*équipe* riabilitativa.

Multidisciplinarietà e interdisciplinarietà

Un'*équipe* riabilitativa composta da differenti specialisti della riabilitazione, ognuno con ruolo preciso quali fisioterapista, infermiere della riabilitazione, terapista occupazionale, assistente riabilitatore, assistente sociale e psicologo, conduce a una maggiore efficacia clinica e alla riduzione dei costi di gestione.

Precocità dell'intervento riabilitativo

Insieme alla terapia farmacologica, la riabilitazione dovrebbe essere utilizzata in reumatologia il più precocemente possibile.
In tal modo, la riabilitazione è efficace non solo sul dolore e sulla flogosi articolare, ma anche sull'evoluzione della malattia, prevenendo le alterazioni articolari e la conseguente disabilità; in fase avanzata, invece, può solamente ridurre le limitazioni dell'attività e prevenire ulteriori danni articolari.

Personalizzazione e differenziazione dei percorsi riabilitativi

Il percorso riabilitativo inizialmente comprende trattamenti rivolti alle maggiori alterazioni distrettuali, allo scopo di ridurre il dolore e prevenire il danno e la deformità articolare nel settore maggiormente compromesso, e, successivamente, include un programma riabilitativo globale per migliorare la postura, la forza muscolare e lo stato generale di salute.
I percorsi riabilitativi devono essere personalizzati e differenziati nelle singole malattie reumatiche e, nell'ambito di queste, nelle diverse fasi e nei diversi stadi, come sottolineato da alcune società scientifiche inglesi, francesi e canadesi in caso di artrite reumatoide.
Possono anche essere associate più metodiche per perseguire scopi specifici, in particolari distretti e in fasi diverse della malattia, come dimostrato per la sclerosi sistemica, segmentarie e globali.

Globalità dell'approccio riabilitativo

L'apparato locomotore va trattato nella sua interezza, allo scopo di evitare l'aggravamento delle compromissioni in sedi diverse da quella compromessa e prevenire i danni secondari a distanza dovuti agli aggiustamenti posturali e gestuali di compenso.
E' necessaria un'accurata valutazione clinica del paziente a livello distrettuale, delle articolazioni compromesse e clinimetrica (clinica, psicologica e sociologica integrata) con misurazioni antropometriche, scale e questionari, da parte del reumatologo e del *team* riabilitativo.
Le attività di riabilitazione contemplano, cioè, la presa in carico globale del paziente con stesura di un progetto riabilitativo individuale personalizzato e centrato sulla sua situazione non solo fisica, ma anche psico-sociale.

Ruolo centrale del paziente nella riabilitazione

Il paziente può partecipare attivamente al suo trattamento globale mediante l'utilizzo delle terapie mente-corpo che, attraverso un processo di affinamento della percezione e della consapevolezza corporea, portano a riconoscere le alterazioni posturali e funzionali e a eseguire un percorso di rieducazione degli schemi corporei alterati.

Continuità del trattamento

L'efficacia di qualsiasi metodica decade rapidamente, dopo la sua cessazione.
Sono consiglianti, pertanto:

- cicli di terapia riabilitativa ripetuti, che alternino sedute individuali a corsi in gruppo, supervisionati dal fisioterapista;
- esercizi domiciliari e programmi educazionali somministrati al paziente;
- attività fisica regolare, compatibile con la fase e lo stato di malattia e l'eventuale coinvolgimento degli organi interni.

Qualsiasi trattamento riabilitativo del paziente reumatico deve essere svolto sempre in assenza di dolore, perché provocare dolore in una malattia articolare flogistica equivale a riacutizzarla, con il rischio di causare lesioni e danni potenzialmente gravi e irreversibili. Per tale motivo sono da preferire interventi manuali all'uso di attrezzature, meno sensibili delle mani di un fisioterapista competente.

Prove d'efficacia della riabilitazione reumatologica

Artrite reumatoide

La riabilitazione è molto importante nella gestione dell'artrite reumatoide e deve essere differenziata, soprattutto a livello delle mani, secondo le fasi di malattia. Comprende diverse modalità riabilitative.
Nelle varie raccomandazioni stilate dall'EULAR per la diagnosi e il trattamento dell'AR non viene considerata la riabilitazione e il *management* non farmacologico. L'ACR consiglia economia articolare, esercizi domiciliari e partecipazione a programmi di esercizi dinamici e aerobici stabilendone le modalità.
La Società brasiliana di reumatologia, invece, raccomanda terapia fisica, riabilitazione e terapia occupazionale fino dalle valutazioni iniziali.
Nell'artrite iniziale, basandosi sui risultati dell'AR, sono consigliati esercizi dinamici, terapia occupazionale e idrochinesiterapia da utilizzare a fianco della terapia farmacologica.
Secondo le revisioni Cochrane di studi clinici controllati e randomizzati, esercizi globali di *training* aerobico combinato con gli esercizi globali di rinforzo muscolare nei pazienti con AR sono sicuri e raccomandati e migliorano la forza e la funzione fisica, ma non hanno effetti chiari sull'attività di malattia. Programmi di economia articolare nell'AR precoce e nell'AR grave e moderata migliorano il dolore e mantengono la funzione. La balneoterapia e l'idrochinesiterapia sono utili, ma non portano prove tali da supportare una loro forte raccomandazione.
Per quanto riguarda gli esercizi in palestra, le linee guida già rammentate concludono che:

- nell'AR, gli esercizi in palestra anche ad elevata intensità e per tempi prolungati, soprattutto nelle fasi precoci di malattia producono benefici senza aumentare il danno radiografico e riacutizzare la malattia. Possono essere continuati in fase attiva. Nella pratica degli esercizi dinamici è comunque sempre consigliabile cautela;

- gli esercizi aerobici a moderata o alta intensità sono raccomandati come pratica di routine nei pazienti con AR stabile (e risultano utili anche per le comorbilità);
- nell'AR attiva e nell'AR con grave compromissione articolare vengono raccomandati esercizi a bassa intensità;
- gli esercizi globali a bassa intensità rispetto agli esercizi globali ad alta intensità danno maggiore beneficio sul dolore (racc. A da studi clinici randomizzati) e causano benefici clinicamente rilevabili su dolore, tumefazione e funzione articolare e forza muscolare.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:

Esercizio fisico distrettuale (mani)

Fasi acute e articolazioni danneggiate: esercizi isometrici e stretching per mantenere il tono e il trofismo muscolare e impedire la comparsa di atteggiamenti viziati che preludono alle deformità articolari.

Fase stabile: mobilizzazione passiva cauta per evitare la rigidità articolare e mantenere o ripristinare la motilità articolare; mobilizzazione attiva per mantenere e incrementare la motilità articolare.

Fase di remissione: mobilizzazione attiva per rinforzare, allungare e equilibrare l'apparato muscolo-tendineo con il minimo carico sulle articolazioni.

Esercizio fisico globale

Fase subacuta: idrochinesiterapia (esercizi di mobilizzazione arti superiori e inferiori, esercizi di rinforzo muscolare, esercizi di allungamento e rilassamento muscolare); balneoterapia; esercizi in palestra a bassa intensità; terapie mente-corpo (Tai Chi, Qi Gong, Yoga, *Mindfulness Meditation*).

Fase stabile e remissione: esercizi aerobici in palestra a moderata/alta intensità.

Spondilite anchilosante

Nella spondilite anchilosante la riabilitazione ha importanza simile alla terapia farmacologica. Quali che siano i metodi adottati per l'esercizio terapeutico e per la riabilitazione, essi, per essere efficaci, devono essere eseguiti con costanza e continuità e, viste le importanti modifiche funzionali e poi strutturali sulla postura dovute alla SA, devono essere globali e non segmentari.

La revisione Cochrane del 2008 conclude che nella SA l'esercizio, di qualsiasi tipo, è migliore del non intervento su dolore, funzione fisica, mobilità spinale e valutazione globale del paziente; l'esercizio con supervisione è meglio dell'esercizio non supervisionato; la terapia di gruppo è migliore della terapia individuale e degli esercizi domiciliari.

Nelle raccomandazioni aggiornate dell'EULAR per il trattamento della SA, gli esercizi fisici sono citati fra i trattamenti non farmacologici insieme all'educazione del paziente. Tali raccomandazioni, basate su una revisione sistematica della letteratura confermano quelle della Cochrane e concludono che gli esercizi domiciliari sono efficaci e che la terapia fisica con esercizi supervisionati sia in acqua che a terra, individuali, o a gruppi, debba essere preferita, perché più efficace degli esercizi domiciliari.

Varie tipologie di esercizi (esercizi in gruppo supervisionati, esercizi domiciliari, rieducazione posturale globale) hanno effetti positivi su funzione, spinale, attività di malattia, dolore e mobilità.
Per quanto riguarda balneoterapia, terapia termale e idrochinesiterapia, EULAR e Cochrane concludono che la balneoterapia seguita da esercizi di gruppo ha un effetto aggiuntivo rispetto alla sola terapia di gruppo.
Il trattamento riabilitativo nella spondilite anchilosante, a seconda della fase e dello stadio di malattia:

- nella fase acuta mira soprattutto ad alleviare il dolore e le contratture muscolari antalgiche che causano gli atteggiamenti viziati;
- nella fase post-acuta mira al recupero della mobilità articolare, all'aumento del tono-trofismo muscolare e a contrastare la progressiva rigidità, causa di limitazioni funzionali e respiratorie;
- in stadio precoce, ha finalità principalmente preventiva;
- in stadio avanzato, ha finalità principalmente riabilitativa.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:
Fase acuta e subacuta: idrochinesiterapia (compresi esercizi respiratori); balneoterapia; esercizi in palestra o a domicilio a bassa intensità (compresi posture ed esercizi respiratori);
Fase stabile e remissione: idrochinesiterapia (compresi esercizi respiratori e nuoto); esercizi in palestra o a domicilio a moderata/alta intensità (compresi esercizi respiratori).

Connettiviti sistemiche

In questi gruppi di malattie, che presentano importante coinvolgimento sistemico, la riabilitazione, pur ritenuta importante, è stata valutata in pochi studi e non esistono linee guida e raccomandazioni specifiche.

Lupus eritematoso sistemico

Un'attività fisica controllata, di bassa intensità, eseguita con moderazione, può migliorare la salute cardiovascolare, compromessa nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), decondizionati e con ridotta capacità di esercizio, migliorandone il ritmo cardiaco, la capacità aerobica, la tolleranza e la resistenza all'esercizio. Inoltre, può diminuire la *fatigue* e migliorare la funzione fisica, senza aggravare l'attività di malattia in pazienti con bassa attività di malattia. I risultati di questi studi vanno presi con cautela, perché eseguiti su piccoli gruppi di pazienti con malattia in remissione e si raccomanda che gli esercizi vengano prescritti ed eseguiti con attenzione per non aggravare i sintomi della malattia.
Per quanto riguarda l'apparato muscolo-scheletrico, una fisiochinesiterapia specifica alle mani, con applicazione di *splint* specifici, deve essere eseguita nei casi in cui compaia la sindrome di Jaccoud, per evitare che le deformità alle mani divengano stabili.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:

- fisiochinesiterapia specifica alle mani;
- attività fisica aerobica a bassa/media intensità.

Polimiosite e dermatomiosite

L'esercizio fisico mira a prevenire l'atrofia da non uso delle fibre muscolari non compromesse e le retrazioni muscolari che aggravano la disabilità dovuta alla perdita di fibre muscolari.
E', attualmente, provato che, in corso di polimiosite (PM), differenti tipi di esercizi con attività fisica anche intensa migliorano la funzione e la forza muscolare senza aumentare significativamente l'attività di malattia né i segni di flogosi nelle biopsie muscolari, contraddicendo studi precedenti secondo cui l'esercizio, soprattutto quello con contrazioni muscolari eccentriche, riacutizzava la malattia, inducendo ulteriore danno e flogosi muscolare.
Pur essendo necessari studi con casistiche più ampie per stabilire la sicurezza e i benefici dei diversi tipi di esercizio fisico, l'esercizio attivo, se adattato all'attività di malattia e al grado di disabilità, può essere incluso nella riabilitazione dei pazienti con PM in tutti gli stadi di malattia, magari utilizzando l'astenia e il dolore del paziente come guide.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura nella malattia attiva o stabile sono:
- esercizi aerobici (da lievi a intensi);
- esercizi per l'allenamento di resistenza (da lievi a intensi).

Sclerosi sistemica

Sebbene sia raccomandato l'utilizzo di programmi di riabilitazione e di fisiochinesiterapia per prevenire e ridurre le disabilità derivate dal coinvolgimento cutaneo e muscolo-scheletrico della sclerosi sistemica (SSc), pochi studi sono pubblicati sull'argomento.
Per il volto, colpito fin dall'inizio dal processo di malattia, esercizi autosomministrati di *stretching* dei muscoli mimici ed esercizi per ridurre la microstomia migliorano l'apertura della bocca. Un protocollo complesso con massaggio connettivale, tecnica di Kabat, fisiochinesiterapia ed esercizi domiciliari, migliora l'indurimento cutaneo al volto e l'apertura e la funzionalità della bocca più efficacemente degli esercizi domiciliari.
Per le mani, esercizi di *stretching* e mobilizzazione delle dita (talora associati all'applicazione locale di paraffina) migliorano la funzione e la mobilità. In pazienti con le retrazioni in flessione della mano, un protocollo comprensivo di massaggio connettivale, manipolazioni di Mc Mennell ed esercizi domiciliari, migliora funzione e chiusura e disabilità generale, risultando più efficace dei soli esercizi domiciliari.
In pazienti con SSc in fase precoce, con le mani edematose, il linfodrenaggio manuale migliora edema, funzione e dolore alle mani.
Protocolli complessi, specifici per la SSc e differenziati secondo le necessità dei pazienti, includenti sia tecniche globali che segmentarie migliorano sia la qualità di vita globale che le invalidità distrettuali a mani e volto. Esercizi aerobici, associati a esercizi di resistenza, migliorano capacità aerobica e forza muscolare in pazienti senza coinvolgimento polmonare. Questi risultati vanno considerati con cautela, perché eseguiti su piccoli gruppi di pazienti con malattia in remissione.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:
- mani e volto: esercizi autosomministrati domiciliari di *stretching* e mobilizzazione; protocolli riabilitativi complessi realizzati con tecniche complementari;
- interventi globali: protocolli complessi realizzati con tecniche complementari; esercizi aerobici e di rinforzo muscolare.

Sindrome fibromialgica

La riabilitazione è ritenuta utile nell'ambito di un trattamento multidisciplinare della sindrome fibromialgica (SF) dalla American Pain Society e dalla Association of the Scientific Medical Societies in Germany che assegnano una grande forza alla raccomandazione dell'esercizio fisico aerobico nell'ambito di un trattamento multidisciplinare. Le raccomandazioni dell'EULAR assegnano, invece un alto livello di raccomandazione alle terapie mente-corpo quali la terapia cognitivo-comportamentale.
La revisione Cochrane del 2007, paragonando gli esercizi aerobici, gli esercizi di rafforzamento e di allungamento muscolare, conclude che esistono forti prove che l'allenamento controllato dell'esercizio aerobico abbia effetti benefici sulla capacità fisica e sui sintomi della SF. Non ritiene, possibile nessuna conclusione sulla prescrivibilità degli altri tipi di esercizio.
Poiché l'attività fisica può aggravare i sintomi (in particolare il dolore) causando frequenti abbandoni, come riportano diversi studi, è consigliabile una lenta progressione dell'intensità dell'allenamento, con controlli frequenti del paziente e, in caso di evento avverso, la riduzione dell'intensità degli esercizi fino alla loro sospensione. Nel 2008, l'Ottawa Panel, sulla base delle prove scientifiche, ha pubblicato le raccomandazioni riguardanti l'effettuazione degli esercizi aerobici e di rinforzo muscolare per il paziente con SF.
L'idrochinesiterapia ha dimostrato un'efficacia notevole, per quanto di breve durata, sulla riduzione del dolore e del numero dei *tender point* e sul miglioramento dello stato di salute. Un articolo successivo, ha invece rilevato la persistenza (dopo circa 5 mesi di *follow-up*) della riduzione del dolore.
Un approccio riabilitativo ottimale per la SF può essere rappresentato dalle terapie mente-corpo, che comportano un coinvolgimento globale, particolarmente adatto alle complesse alterazioni psicologico-funzionali del paziente fibromialgico. Alcuni dati di letteratura mostrano risultati promettenti di metodiche come il Qi Gong, il Tai Chi e il metodo Rééquilibrage.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:
- esercizi aerobici, di rafforzamento muscolare e di allungamento muscolare;
- idrochinesiterapia e nuoto;
- terapie mente-corpo (Qi Gong, Tai Chi, metodo Rééquilibrage).

Osteoartrosi

L'esercizio fisico e la riabilitazione sono consigliati e inclusi del trattamento dell'osteoartrosi (OA), anche in assenza di importanti prove scientifiche.

Per quanto riguarda l'OA della mano, le raccomandazioni dell'EULAR consigliano economia articolare ed esercizi di mobilizzazione e rinforzo, applicazione locale di calore e ultrasuonoterapia e, per la rizoartrosi, l'applicazione di *splint* e ortesi.
Dopo tale pubblicazione, due studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato la superiorità degli *splint* per la rizoartrosi rispetto al trattamento usuale su dolore, abilità, forza e funzionalità delle mani.
L'esercizio fisico è incluso nelle raccomandazioni dell'EULAR, accettate dalla SIR, che non erano dirimenti per concludere sulla prescrivibilità degli esercizi per l'anca e, al contrario, consigliavano l'esercizio per migliorare dolore e funzione nei pazienti con OA del ginocchio.
Un aggiornamento di tali raccomandazioni, in comune fra EULAR e OARSI, consiglia nei pazienti con OA sintomatica dell'anca e del ginocchio di riferirsi a un fisioterapista per intraprendere esercizi che migliorino dolore e funzionalità.
Tali pazienti, inoltre, devono essere incoraggiati a fare esercizi aerobici di rinforzo muscolare e di mobilizzazione articolare.
Per i pazienti con OA dell'anca sintomatica, possono essere efficaci esercizi in acqua.

Le tecniche riabilitative supportate da prove di efficacia in letteratura sono:
- artrosi delle mani: economia articolare, esercizi di mobilizzazione e rinforzo, calore, *splint* e ortesi (rizoartrosi);
- artrosi delle anche e delle ginocchia: esercizi aerobici, di rinforzo muscolare e di mobilizzazione articolare; esercizi in acqua (anca).

Raccomandazioni finali

La riabilitazione reumatologica deve avere caratteristiche di multidiscipliarietà e interdisciplinarietà e deve essere (**racc. C**):
- preceduta da un'accurata valutazione clinica e clinimetrica;
- impostata e svolta sotto la guida di un reumatologo, che coordinerà l'*èquipe* riabilitativa;
- precoce, differenziata tra le malattie reumatiche e, nell'ambito di ognuna, nelle diverse fasi e nei diversi stadi di malattia;
- con l'eventuale associazione di più metodiche, ove necessario;
- globale;
- personalizzata sul paziente;
- continuativa, contemplando la ripetizione di cicli terapeutici, esercizi domiciliari, programmi educativi e attività fisica regolare;
- svolta sempre in assenza di dolore.

La tabella 1 a pagina 321 riepiloga la riabilitazione supportata da prove d'efficacia per le diverse malattie.

Tabella 1. Sinossi delle raccomandazioni per la riabilitazione nelle malattie reumatologiche

Patologia	Raccomandazioni
Artrite reumatoide	- Il *training* globale, aerobico e combinato con gli esercizi di rinforzo muscolare è sicuro e raccomandato, perché migliora la forza e la funzione fisica; è consigliato soprattutto in fase di stabilità - Gli esercizi globali a bassa intensità danno più beneficio su tumefazione, funzione articolare e forza muscolare rispetto a quelli ad alta intensità (racc. A) - Programmi di economia articolare nell'AR precoce e grave/moderata migliorano il dolore e mantengono la funzione (racc. B) - Balneoterapia e idrochinesiterapia sono utili sui sintomi dell'AR (racc. C)
Spondilite anchilosante	- Gli esercizi domiciliari autosomministrati sono efficaci, ma la riabilitazione con esercizi supervisionati sia in acqua sia a terra, individuali o in gruppo è da preferire, perché più efficace degli esercizi domiciliari (racc. A) - L'associazione di esercizi e balneoterapia individuali ha un effetto aggiuntivo rispetto alla sola terapia di gruppo (racc. C)
Lupus eritematoso sistemico	- Un'attività fisica controllata, d'intensità bassa e moderata, migliora *fitness* cardiovascolare, tolleranza, resistenza all'esercizio e riduce l'affaticabilità (racc. B) - La fisiochinesiterapia e l'applicazione di splint alle mani sono utili nella sindrome di Jaccoud (racc. D)
Polimiosite e dermatomiosite	- Nella malattia stabile e attiva, esercizi aerobici e di resistenza da lievi a intensi, prescritti con cautela, migliorano la funzione e la forza muscolare, senza aumentare significativamente l'attività di malattia né i segni di flogosi (racc. C)
Sclerosi sistemica	- Esercizi autosomministrati domiciliari di *stretching* e mobilizzazione migliorano la funzione muscolare di mani e volto (racc. C) - Protocolli riabilitativi complessi per mani e volto migliorano la disabilità distrettuale e globale con mantenimento dei risultati a livello locale (racc. A) - Esercizi aerobici e di rinforzo muscolare migliorano capacità aerobica e forza muscolare (racc. C)
Sindrome fibromialgiac	- Esercizi aerobici, esercizi di allungamento, ma non di rafforzamento muscolare, hanno effetti positivi sulla capacità fisica e sui sintomi (racc. A) - L'idrochinesiterapia riduce dolore e numero dei *tender point* dolorabili e migliora lo stato di salute (racc. A) - Le terapie mente-corpo (Qi Gong, Tai Chi, metodo Rééguier) riducono dolore, dolorabilità e disabilità (racc. A)
Osteoartrosi	- Mani: economia articolare, esercizi di mobilizzazione e rinforzo, calore, splint ortesi (rizoartrosi) sono efficaci (racc. A) - Anca e ginocchia: esercizi aerobici di rinforzo muscolare e di mobilizzazione articolare, esercizi in acqua (anca) sono efficaci (racc. A)

Bibliografia

Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 244-51.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.

Antonioli CM et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. Clin Rheumatol 2009; 28: 159-65.

Barnes JN et al. Cardiovascular benefits of habitual exercise in systemic lupus erythematosus: a review. Phys Sports Med 2012; 40: 43-48.

Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896-904.

Brosseau L et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia. Phys Ther 2008; 88: 857-86.

Busch AJ et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17: CD003786.

Carville SF et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67: 536-41.

Combe B et al. Non-pharmaceutical interventions such as dynamic exercises, occupational therapy, and hydrotherapy can be applied as adjuncts to pharmaceutical interventions in patients with early arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 34-45.

Dagfinrud H et al. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD002822.

da Mota LM et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol 2012; 5: 152-74.

Evcik D et al. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. Rheumatol Int 2008; 28: 885-90.

Eversden L et al. A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2007; 1: 8-23.

Fielding RA et al. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. Am J Physiol 1993; 265: R166-72.

Forestier R et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. Joint Bone Spine 2009; 76: 691-98.

Gaudin P et al. Is dynamic exercise beneficial in patients with Rheumatoid Arthritis? Joint Bone Spine 2008; 75: 11-17.

Gomes Carreira AC et al. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study. J Rehabil Med 2010; 42: 469-74.

Haak T et al. The effect of Qi gong on fibromyalgia (FMS): a controlled randomized study. Disabil Rehabil 2008; 30: 625-33.

Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. Musculoskeletal Care 2004; 2: 135-51.

Hammond A et al. Effects of a modular behavioural arthritis education programme: a pragmatic parallel-group randomized controlled trial. Rheumatology 2008; 47: 1712-18.

Häuser W et al. Management of fibromyalgia syndrome – an interdisciplinary evidence-based guideline. Ger Med Sci 2008; 6: 14.

Häuser W et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Arthritis Rheum 2009; 61: 216-24.

Hurkmans E et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 7:CD006853.

Karagulle MZ et al. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2004; 11: 33-41.

Lawson Mahowald M. The benefits and limitations of a physical training program in patients with inflammatory myositis. Curr Rheumatol Rep 2001; 3: 317-24.

Lee MS et al. Tai chi for osteoarthritis: a systematic review. Clin Rheumatol 2008; 27: 211-18.

Lee MS et al. Internal qigong for pain conditions: a systematic review. J Pain 2009; 10: 1121-27.

Maddali Bongi S. L'approccio riabilitativo al malato reumatico. In: Maddali Bongi S, editor. Riabilitazione reumatologica: approccio multidisciplinare. Milano: EDRA, 2007.

Maddali Bongi S et al. Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2009; 28: 1167-73.

Maddali Bongi S et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: S44-50.

Maddali Bongi S et al. Come si prescrive l'esercizio fisico in reumatologia. Reumatismo 2010; 62: 4-11.

Maddali Bongi S et al. The efficacy of the Rességuier method in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: S46-50.

Maddali-Bongi S et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2011; 31: 895-901.

Maddali Bongi S et al. Manual lymph drainage improves upper limb oedema and hand function in patients with systemic sclerosis (SSc) in oedematous phase. Arthritis Care Res 2011; 63: 1134-41.

Maddali Bongi S et al. Rességuier method and Qi Gong sequentially integrated in patients with fibromyalgia syndrome. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 51-58.

McVeigh JG et al. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. Rheumatol Int 2008; 29: 119-30.

Miossi R et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1159-66.

Mugii N et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2006; 33: 1586-92.

NICE National Institute for health and Clinical Excellence. Rheumatoid Arthritis. National clinical guideline for management and treatment in adults. NICE Clinical Guideline 2009.

Oldfield V et al. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 353-59.

Oliveira NC et al. Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. Int J Sports Med 2009; 30: 728-32.

Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. Phys Ther 2004; 84: 934-72.

Piano di indirizzo per la riabilitazione del Ministero della Salute, Supplemento Ordinario n. 60, Gazzetta Ufficiale 2 marzo 2011, n. 50.

Pinto AL et al. Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. J Strength Cond Res 2011; 25: 1423-28.

Pizzo G et al. Effects of a non surgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. Clin Oral Investig 2003; 7: 175-78.

Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 205-12.

Punzi L et al. 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. Reumatismo 2004; 56: 190-201.

Punzi L et al. Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis. Reumatismo 2006; 58: 301-09.

Ramsey-Goldman R et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res 2000; 13: 262-69.

Rannou F et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 661-69.

Ridolfi. Osservatorio Sanità e Salute 2008. www.anmar-italia.it

Sandqvist G et al. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. Disabil Rehabil 2004; 26: 981-87.

Sorichter S et al. Light concentric exercise and heavy eccentric muscle loading: effects on CK, MRI and markers of inflammation. Int J Sports Med 1995; 16: 288-92.

Steultjens EM et al. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003114.

Strömbeck B et al. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19: 197-203.

Tench C et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 1050-54.

Un percorso a ostacoli. Primo Rapporto Sociale sull'Artrite Reumatoide, 2008. www.reumatologia.it

van den Berg MH et al. Most people with rheumatoid arthritis undertake leisure-time physical activity in the Netherlands: an observational study. Aust J Physiother 2007; 5: 113-18.

van den Berg R et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 1388-96.

van den Hout WB et al. Cost effectiveness and cost utility analysis of multidisciplinary care in patients with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of clinical nurse specialist care, inpatient team care, and day patient team care. Ann Rheum Dis 2003; 62: 308-15.

Verhagen AP et al. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD000518.

Wang C. Tai chi and rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2011; 37: 19-32.

Wang C et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. N Engl J Med 2010; 363: 743-54.

Work Group Recommendations: 2002 Exercise and Physical Activity Conference, St. Louis, Missouri. VVAA. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2003; 49: 453-54.

Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66: 377-88.

Zhang W et al et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005; 64: 669-81.

Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 137-62.

Zhang W et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 483-89.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome del tunnel carpale

Definizione

La sindrome del tunnel carpale (STC) è la più frequente neuropatia da compressione degli arti superiori. E' una neuropatia sintomatica da compressione del nervo mediano a livello del polso, caratterizzata dal punto di vista fisiopatologico da un'aumentata pressione all'interno del tunnel carpale e da una consensuale perdita di funzione del nervo mediano a questo livello.

Epidemiologia

Più frequente nel sesso femminile (prevalenza 9,2% *vs* 6%), ha un'incidenza stimata sopra 276 casi/100.000 abitanti/anno. La fascia di età maggiormente colpita è quella tra i 40 e i 60 anni. Nei bambini e negli adolescenti, quando, raramente, si manifesta, è dovuta a traumi o a disordini ereditari, quali le malattie da accumulo lisosomiale.
Dal 2003 è stata inserita nella lista delle patologie occupazionali ed è la sesta tra le più frequenti patologie correlate all'attività lavorativa. In particolare, è associata a occupazioni che prevedono l'utilizzo di strumenti vibranti o attività ripetitive di flessione ed estensione del polso e di presa della mano.

Premesse di anatomia

Il tunnel carpale è un passaggio situato sul lato palmare del polso, il suo pavimento è costituito dorsalmente dalle ossa del carpo, la parte superiore, sul lato volare, è invece rappresentata dal legamento trasverso del carpo. Attraverso il tunnel decorrono il nervo mediano e nove strutture tendinee, i quattro tendini flessori superficiali delle dita (3° e 4° superficiali rispetto a 2°e 5°), i quattro tendini flessori profondi delle dita e il flessore profondo del pollice, tutti compresi all'interno delle proprie guaine.
Il nervo mediano è un nervo misto sensitivo-motorio, che prende origine dall'unione dei tronchi secondari mediale e laterale del plesso brachiale. Le fibre nervose che lo costituiscono sono provenienti dai metameri C5, C6, C7, C8 e T1.
L'innervazione sensitiva si distribuisce sul lato anteriore, alla regione dell'eminenza tenar, alle prime tre dita e alla parte mediale del quarto dito, mentre sul lato dorsale tale innervazione riguarda unicamente la cute delle falangi distali.
Dal punto di vista motorio il nervo mediano a valle del tunnel innerva: i muscoli dell'eminenza tenar (m. abduttore breve del pollice, m. opponente del pollice e m. flessore breve del pollice) e il primo e secondo muscolo lombricale.

Patogenesi ed eziologia

Nella maggior parte dei casi l'eziologia di tale sindrome rimane incerta, si parla quindi di **sindrome del tunnel carpale idiopatica**. La fisiopatologia di questo disordine sembrerebbe riconducibile a un'aumentata pressione a livello del tunnel carpale, la compressione del nervo porterebbe a una congestione venosa dei *vasa nervorum* e a una conseguente reazione infiammatoria con edema.
L'edema a livello epineurale favorirebbe la proliferazione di fibroblasti e il successivo incremento di tessuto connettivo, portando alla distruzione dell'epinevrio e dell'endonevrio con formazione di cicatrici fibrotiche che causano un blocco del flusso assoplasmatico e determinano l'aumento del diametro del nervo mediano.
All'interno del tunnel carpale, il nervo mediano decorre a stretto contatto con i tendini flessori delle dita; a questo livello, soprattutto a causa di attività ripetitive della mano e quindi a causa dei continui scorrimenti dei tendini, viene a determinarsi una situazione reciproca di stress e microtraumatismo a carico del tessuto sinoviale della guaina tendinea e a carico del nervo.
In particolare, sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'aumentata pressione a livello del tunnel l'alterazione del tessuto sinoviale del tendine.
La compressione dei tendini stessi con il legamento trasverso del carpo durante i movimenti del polso e delle dita, determina un danno della sinovia e un conseguente aumentato deposito di tessuto connettivo, responsabile dell'incremento pressorio a livello del tunnel carpale.
Le **forme secondarie di sindrome del tunnel carpale** sono invece distinguibili nei due gruppi di quelle dovute ad alterazioni anatomiche e di quelle da causa fisiopatologica/parafisiologica.
Nella STC secondaria ad alterazioni anatomiche vanno distinte due condizioni:

- da modifiche dello spessore del canale del carpo (anomalie ossee congenite e l'acromegalia);
- da aumentato contenuto del canale (fratture, sublussazione dello scafoide, presenza di varianti muscolotendinee, tumori ossei, ipertrofia sinoviale, gangli sinoviali ed ematomi).

Nella STC dovuta ad alterazioni fisiopatologiche le cause sono:

- condizioni infiammatorie;
- condizioni di alterato bilancio idrico;
- neuropatie.

Tra le neuropatie, la patologia di più frequente riscontro è il diabete, seguito dalle neuropatie carenziali, paraneoplastiche, alcoliche, tossiche e autoimmuni (come quelle in corso di vasculiti).
Le condizioni infiammatorie in cui è possibile riscontrare la sindrome sono l'artrite reumatoide, le artriti microcristalline, la polidermatomiosite, la sclerosi sistemica, il LES.
Possono provocare la sindrome del tunnel carpale anche alcune infezioni (come la tubercolosi) e infine, frequentemente, le tenosinoviti aspecifiche.
Negli stati di alterato bilancio idrico, le condizioni responsabili della sindrome del tunnel carpale possono essere parafisiologiche come la gravidanza e la menopausa o riconducibili ad alterazioni endocrinologiche (ipertiroidismo, ipotiroidismo e obesità) oppure a insufficienza renale, epatica e cardiaca.
Nei pazienti sottoposti a emodialisi, la sindrome del tunnel carpale può essere riconducibile ad accumulo di B2 microglubilina da amiloidosi secondaria.

Clinica

I sintomi e i segni caratteristici della sindrome del tunnel carpale possono essere classificati in 3 stadi:

- primo stadio: sensazione di gonfiore e di intorpidimento della mano, che causa risvegli notturni. Il paziente in questa fase lamenta fastidiosi formicoli e dolore a carico del territorio d'innervazione del nervo mediano (ma spesso a tutta la mano), a volte irradiati all'avambraccio e alla spalla. Solitamente, al risveglio persiste una sensazione di rigidità dell'arto;
- secondo stadio: la sintomatologia parestesica persiste durante le ore diurne, soprattutto in seguito all'esecuzione di movimenti ripetitivi delle dita o della mano. In questa fase si aggiungono deficit di tipo motorio (difficoltà alla prensione degli oggetti, che spesso cadono di mano). E' abbastanza caratteristica l'intermittenza della sintomatologia e dolore e parestesie possono essere riferiti in sede atipica (territorio di innervazione del nervo ulnare). La STC è prevalentemente monolaterale, ma esistono anche forme bilaterali, in relazione ai fattori patogenetici che sottendono la sindrome;
- terzo stadio: comparsa di ipo/atrofia dell'eminenza tenar e possibile attenuazione dei sintomi sensitivi.

Diagnosi

Il primo passo per la diagnosi di STC è il sospetto clinico sollevato sulla base dei segni e sintomi e dell'anamnesi. Alcune manovre semeiologiche aiutano nell'individuare il coinvolgimento del nervo tra queste:

- compressione del canale carpale: una pressione mantenuta a livello del canale del carpo per un minuto, con la mano in posizione di dorsiflessione, evocherà le caratteristiche parestesie;
- segno di Tinel: percussione digitale sul nervo mediano, sul versante volare, che evoca una sensazione di scarica elettrica di breve durata. Questo test risulta però essere scarsamente specifico con percentuali variabili del 30-94% e una sensibilità tra il 48-73%;
- segno di Phalen: flessione forzata del polso per circa 30 secondi operata dall'esaminatore o dal paziente stesso opponendo in flessione le facce dorsali delle mani. La specificità e la sensibilità di questo test sono rispettivamente 40-98% e 67-83%;
- test dello sfigmomanometro: una pressione applicata con lo strumento al di sopra della sistolica per una durata di 30 secondi evoca la sintomatologia tipica.

A questi test provocativi si aggiungono le manovre per la valutazione della forza muscolare tra cui la prova della pinza e l'abduzione del pollice contro resistenza, le manovre per la valutazione della sensibilità e della gnosia tattile.

La conferma del sospetto clinico di compromissione del nervo mediano avviene attraverso l'esecuzione dell'elettromiografia (EMG) che rappresenta il *gold standard* diagnostico. Le principali alterazioni che si evidenziano sono in sequenza temporale l'aumento della latenza distale sensitivo-motoria, la comparsa di potenziali di fibrillazione e, infine, i segni di denervazione. Si possono inoltre ottenere indicazioni circa la localizzazione di compressione del nervo.

L'*imaging* ultrasonografico riveste un ruolo importante nella conferma diagnostica: alcuni studi hanno dimostrato l'elevata accuratezza di questa metodica, in molti casi simile a quella dell'EMG; l'ecografia è in grado di fornire una valutazione morfologica del nervo (struttura fascicolare e dimensioni), ma, soprattutto, è in grado di evidenziare cause locali di compressione del nervo come le tenosinoviti dei tendini flessori, le anomalie ossee, la distensione articolare e l'eventuale presenza di lesioni occupanti spazio.
La risonanza magnetica è in grado di determinare le cause di STC come l'ecografia, ma, essendo costosa, va riservata a casi selezionati, per la diagnosi differenziale.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale di STC va fatta nei confronti di:
- cervicobrachialgie radiculopatiche (per osteofitosi ed ernie discali);
- sindrome dello sbocco toracico;
- sindrome del pronatore rotondo;
- compressioni del nervo mediano in altre sedi dell'avambraccio;
- tumori midollari;
- malattie demielinizzanti.

Terapia

Poiché la fisiopatologia della STC idiopatica rimane non ancora del tutto chiarita, una strategia terapeutica definitiva non è stata ancora stabilita. Esistono varie opzioni terapeutiche che variano dall'approccio conservativo con l'utilizzo di terapia fisica (misure generali, *splint*) e terapia locale (infiltrativa e ultrasuoni) e sistemica (FANS-CCS) fino all'approccio chirurgico.
La scelta tra questi trattamenti si fonda su un'accurata diagnosi differenziale e sulla valutazione degli indici decisionali. Questi ultimi comprendono la definizione dello stadio di malattia, attraverso la misurazione della compromissione nervosa (EMG) e la valutazione diagnostica delle possibili cause locali (reversibili o suscettibili al solo intervento chirurgico) o sistemiche (anamnesi, esami ematochimici).
Di seguito verranno descritti i possibili trattamenti utilizzati nella STC per ognuno sarà indicato il grado di raccomandazione secondo le linee guida prodotte dall'AAOS nel 2009 e riviste nel 2011.

Trattamento conservativo

I trattamenti conservativi sono la prima opzione nei pazienti con diagnosi di STC. Quando però siano presenti segni clinici di sofferenza a carico del nervo mediano, il paziente può essere indirizzato anche precocemente alla terapia chirurgica (**livello di prova II, racc. C**). In ogni caso si raccomanda la scelta di un diverso trattamento conservativo o il ricorso alla terapia chirurgica in quei pazienti in cui un primo trattamento di tipo non chirurgico non abbia risolto i sintomi tra le 2 e le 7 settimane (**livello di prova I, racc. B**).

Misure generali

Ai pazienti con STC i cui sintomi siano esacerbati da attività ripetitive manuali quotidiane dovrebbero essere consigliate misure tese che limitino i danni di tali attività. Per esempio sono utili i supporti per il polso per lavorare al computer; andrebbero evitati gli strumenti che causano vibrazioni ripetitive. Non esistono comunque raccomandazioni conclusive sull'effettivo beneficio di tali accorgimenti (**livello di prova II** e **V, racc. C**).

Splinting

L'utilizzo di ortesi come gli *splint* per il polso sono in grado di ridurre flessioni e rotazioni ripetitive dell'articolazione che causano un grado di sollecitazione sui tendini e sui tessuti eventualmente coinvolti nel quadro infiammatorio. Lo *splint* dovrebbe essere applicato per almeno tre mesi dopo l'inizio dei sintomi per avere il beneficio maggiore, prima di inviare il paziente all'intervento chirurgico (**livello di prova II, racc. B**).

Terapia farmacologica sistemica

Tra i farmaci utilizzati nella STC, FANS, diuretici, corticosteroidi e piridoxina (vitamina B_6) sono stati utilizzati con risultati variabili. Un recente studio ha dimostrato che FANS, diuretici e vitamina B non sono molto più efficaci del placebo, tanto che le raccomandazioni circa il loro utilizzo sono risultate inconclusive (**livello di prova II e V**). I FANS potrebbero essere efficaci se abbinati allo *splint*. I cortisonici sembrano avere una maggiore efficacia nel ridurre la sintomatologia nel trattamento a breve termine (**livello di prova II, racc. C**).

Terapia locale infiltrativa

Infiltrazioni di corticosteroide (in alcuni casi combinato con anestetico locale) a livello del tunnel carpale possono essere utilizzate con dimostrato beneficio (**livello di prova I, racc. B**). I metodi infiltrativi prevedono o l'iniezione diretta a livello del tunnel carpale o l'iniezione eseguita prossimalmente al tunnel. Nel primo caso, la procedura può essere gravata dal rischio di lesione a carico del nervo mediano e di iniezioni intratendinee che possono determinare disestesie e rotture tendinee. Se la prima infiltrazione ha avuto buon esito, è possibile ripetere l'operazione a distanza di alcuni mesi; se, però, il paziente ha bisogno di più di due infiltrazioni, dovrebbe essere presa in considerazione l'opzione chirurgica.

Terapia locale con ultrasuoni

Il beneficio dell'utilizzo di ultrasuoni come terapia locale nella STC è controverso (**livello di prova II, racc. C**); alcuni studi ne hanno dimostrato l'efficacia, altri invece non sono riusciti a stabilire esiti favorevoli.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico è da riservare a tutti quei pazienti in cui le misure conservative non sono efficaci oppure nei casi di sofferenza del nervo mediano dimostrata allo studio elettromiografico o quando siano già presenti deficit motori o atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar. In alcuni

casi, l'opzione chirurgica viene impiegata anche in pazienti senza dimostrazione di sofferenza nervosa. E' in ogni caso il trattamento raccomandato nella risoluzione definitiva del quadro di STC (**prova di livello I, racc. A**).

La metodica chirurgica in aperto comporta la completa divisione del retinacolo dei tendini flessori (**prova di livello I e II, racc. A**) o la decompressione del nervo con preservazione della branca cutanea del nervo (**prova di livello I, racc. B**) o l'epineurotomia (**prova di livello II, racc. C**). La chirurgia endoscopica si è dimostrata altrettanto efficace con un più rapido recupero funzionale post-operatorio. Dopo l'intervento è raccomandato l'utilizzo di *splint* per almeno quattro settimane (**prova di livello II, racc. B**).

Le complicanze che possono manifestarsi in seguito a intervento chirurgico sono lesioni alla branca motoria ricorrente e palmare cutanea del nervo mediano, ipertrofia della cicatrice e aderenze tendinee.

I maggiori predittori di esito chirurgico favorevole sono i bassi punteggi ottenuti alle scale per la valutazione della funzionalità dell'arto superiore e della qualità della vita in fase pre-chirurgica (**prova di livello I, II e III, racc. B**).

Bibliografia

AAOS, A.A.o.O.S. Clinical Guidelines on diagnosis of carpal tunnel syndrome. 2009.

Alfonso C et al. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. Neurol Sci 2010; 31: 243-52.

Bay BK et al. Displacement and strain of the median nerve at the wrist. J Hand Surg Am 1997; 22: 621-27.

de Krom MC et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. J Clin Epidemiol 1992; 45: 373-76.

Gelberman RH et al. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. J Bone Joint Surg Am 1981; 63: 380-83.

Karjalainen A. Occupational deseases in Europe in 2001. 2001. European Communities: Statistics in focus. (15/2004).

Klauser AS et al. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. Radiology 2009; 250: 171-67.

Kuhlman KA et al. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome signs. Am J Phys Med Rehabil 1997; 76: 451-57.

Osamura N et al. Evaluation of the material properties of the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. Clin Biomech 2007; 22: 999-1003.

Thomas PK et al. Nerve fibre size in the carpal tunnel syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1963; 26: 520-27.

Visser LH et al. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 63-67.

Yoshii Y et al. The effect of wrist position on the relative motion of tendon, nerve, and subsynovial connective tissue within the carpal tunnel in a human cadaver model. J Orthop Res 2008; 26: 1153-58.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome dolorosa regionale complessa (algodistrofia)

Definizione

Si caratterizza per dolore intenso e impotenza funzionale del distretto interessato, associati a turbe trofiche, vasomotorie ed edema.
Tra le possibili cause ci sono:
- traumi;
- immobilizzazione prolungata;
- malattie del sistema nervoso centrale (emiplegia, tumori cerebrali, meningiti);
- malattie del nervo periferico;
- farmaci (barbiturici, isoniazide);
- gravidanza;
- neoplasie metastatiche.

Diagnosi

Gli indici di flogosi sono, di solito, normali; il supporto diagnostico va, perciò, cercato nelle indagini strumentali, quali:
- radiologia convenzionale (osteoporosi maculata distrettuale);
- scintigrafia trifasica con Tc99;
- RM.

Terapia

La terapia iniziale è di tipo farmacologico e si avvale dei seguenti principi attivi:
- bisfosfonati (**racc. A**);
- corticosteroidi (**racc. C**);
- anticonvulsivanti (gabapentin) (**racc. C**);
- fisioterapia (**racc. B**).

Nei casi refrattari possono essere messi in atto provvedimenti terapeutici più complessi affidando il paziente alla rete dei centri di terapia del dolore:
- blocco del simpatico (**racc. C**);
- Spinal Cord Stimulation (**racc. B**).

Bibliografia

Harden RN et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. Pain Med 2013; 14: 180-229.

Littlejohn G. Complex Regional Pain Syndrome. in Primer of the Rheumatic Diseases, 13th ed, Arthritis Foundation, 2008.

Perez RS et al Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. BMC Neurol 2010; 10: 20.

van Eijs F et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. Pain Pract 2011; 11: 70-87.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della sindrome fibromialgica

Definizione

La fibromialgia o sindrome fibromialgica (SF) è una forma di reumatismo extra-articolare generalizzato, caratterizzata da dolori e rigidità muscolari diffusi e persistenti, astenia, sonno non riposante, classicamente associati alla presenza di un'evidente e spiccata dolenzia alla palpazione di particolari sedi anatomiche, definite *tender point* (TP).
La prevalenza della malattia viene valutata intorno al 2-5% nella popolazione generale ed è stato calcolato che la SF rappresenta circa il 20-30% della patologia reumatica; i soggetti più colpiti sono le donne in età compresa fra i 25 e i 45 anni.

Clinica

Molto recentemente, il significato dei TP è stato ridimensionato e il concetto di fibromialgia come entità clinica autonoma è stato rielaborato: la sindrome è ora considerata espressione di una condizione di dolore cronico diffuso nell'ambito delle sindromi da sensibilizzazione centrale quali il colon irritabile o la cistite interstiziale; anche alla base della SF vi sono alterazioni della percezione del dolore che comportano una diminuzione della soglia nocicettiva. Nella fibromialgia prevale la percezione del dolore a livello muscolo-scheletrico e, per la diagnosi, sono necessari i sintomi concomitanti elencato nella tabella 2 a pag. 335.
Alla base della SF vi sono processi di sensibilizzazione neuronale sia centrali sia periferici, i quali inducono alterazioni della percezione del dolore caratterizzate da diminuzione della soglia nocicettiva. L'interazione di fattori neurofisiologici, alterazioni neuroimmunologiche e neuroendocrine con fattori genetici e psicosociali individuali comporta, quindi, l'insorgenza di una sintomatologia dolorosa, spesso diffusa, caratterizzata da iperalgesia e allodinia, associata in varia misura a astenia, disturbi del sonno, ansia e depressione.

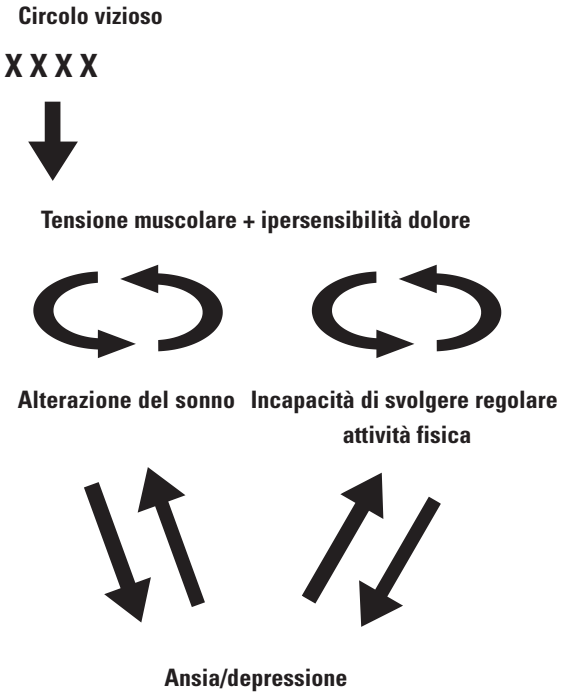
Tabella 1. Sindromi da abbassamento della soglia nocicettiva

Sindromi da sensibilizzazione centrale	
• Sindrome fibromialgica	• Sindrome delle gambe senza riposo
• Sindrome da fatica cronica	• Sindrome da sensibilità chimica multipla
• Sindrome del colon irritabile	• Dismenorrea primaria
• Cefalea muscolo-tensiva	• Cistite interstiziale
• Sindromi miofasciali	

Tabella. 2. Sintomi extra-scheletrici della fibromialgia

Sintomi extra-scheletrici della fibromialgia
• Cefalea tensiva (emicrania, disfunzione ATM) • Parestesie • Disturbi gastrointestinali (sindrome colon irritabile) • Disturbi urinari (pollachiuria, urgenza minzionale) • Dismenorrea • Alterazione dell'equilibrio (vertigini) • Alterazione della temperatura corporea (sensazioni anomale al freddo o caldo intenso, associazione con il fenomeno di Raynaud) • Tachicardia (cardiopalmo, costocondralgia) • Disturbi cognitivi • Sintomi a carico degli arti inferiori (crampi notturni) • Ansia e depressione

Figura 1. Il circolo vizioso fibromialgico



Diagnosi

Criteri ACR 1990

Dolore diffuso da almeno 3 mesi

Il dolore è considerato diffuso quando è riferito al lato destro e sinistro del corpo, al di sopra e al di sotto della cintura. Inoltre, deve essere presente dolore di tipo assiale (cervicale, a carico del torace anteriore e del rachide dorsale o lombosacrale).

Presenza di dolore alla digitopressione su almeno 11 su 18 *tender point*

I *tender point* non devono essere riferiti dal paziente come spontaneamente dolenti, ma risultare dolenti alla palpazione durante l'esame clinico.
La diagnosi è posta in presenza di entrambi i criteri, una volta escluse altre patologie organiche o somatiformi.

Criteri ACR 2010

Più recentemente sono stati proposti dei nuovi criteri, che ridimensionano il significato dei TP:
- indice di dolore diffuso (Widespread Pain Index, WPI), risultato della somma delle aree dolenti (punteggio 0-9);
- scala di gravità (*Sympton Severity scale,* SS) relativa ad astenia, sonno non riposante, disturbi cognitivi + la somma di sintomi somatici associati, con punteggio finale compreso fra 0 e 12.

La combinazione dei due indici definisce la diagnosi. Sono soddisfatti i criteri diagnostici di fibromialgia se sono presenti le seguenti 3 condizioni:
- WPI ≥7 e punteggio SS ≥5 oppure WPI tra 3 e 6 e SS ≥9;
- i sintomi sono presenti da almeno 3 mesi;
- il paziente non ha altre malattie che possano spiegare altrimenti la sintomatologia dolorosa.

La diagnosi è clinica e posta, sostanzialmente, per esclusione: le indagini di laboratorio elettromiografiche ed ecografiche servono, quindi, a escludere altre malattie (infiammatorie, autoimmuni organo-specifiche e sistemiche, neurologiche) e dolori neuropatici, miositi e miopatie (vedi la tabella 3 a pag. 337).

Terapia

Non esiste un'unica terapia per il paziente fibromialgico, ma un approccio terapeutico multimodale, in cui vengono variamente integrate terapie farmacologiche e non farmacologiche riabilitativo e psicoterapeutico (vedi la tabella 4 a pag. 337).
Il medico deve informare il paziente che non esiste una cura specifica e che, anzi, in Italia, non sono in commercio farmaci con tale indicazione, ma, una volta riconosciuta la sindrome, stimolare il paziente a modificare il suo stile di vita e ad assumere un ruolo attivo nella gestione della malattia.

Tabella 3. Diagnosi differenziale delle situazioni che possono accompagnare o mimare una sindrome fibromialgica

Condizioni	Test diagnostici
Malattie reumatiche	
Polimiosite	CPK, EMG, biopsia
Artrite reumatoide	VES, PCR, Rx
Sindrome di Sjiogren	ANA, anticorpi anti SSA e SSB
Lupus eritematoso sistemico	ANA, VES
Artriti sieronegative	VES, ecografia tendini, Rx
Infezioni\Infiammazioni croniche	
AIDS	Sierologia
Endocardite batterica	Emocoltura, VES
Impianto di protesi al seno	Sierologia
Sifilide cronica	VDRL
Malattia di Lyme	Sierologia
Tubercolosi	Derivati proteine purificate, VES
Malattie endocrine	
Ipopituitarismo	Prolattina
Ipotiroidismo	T4, TSH

Tabella 4. Prove di efficacia delle procedure terapeutiche

Prove di efficacia	Terapie farmacologiche	Terapie non farmacologiche
Forti	Amitriptilina, ciclobenzaprina	Esercizio cardiovascolare, terapia cognitiva, educazione del paziente, terapie multidisciplinari
Moderate	Duloxetina,venlafaxina, fluoxetina, antidepressivi triciclici, pregabalin, tramadolo, paracetamolo	Agopuntura, *biofeedback*, balneoterapia, ipnosi
Scarse		Chiropratica, elettroterapia, massaggi, ultrasonografia
Nulle	Corticosteroidi, melatonina, FANS, oppioidi, ormoni tiroidei	*Stretching*, iniezioni sui *tender point*

Terapia farmacologica

Gli obiettivi della terapia sono:

- contrastare il dolore;
- migliorare il sonno;
- trattare i disturbi dell'umore;
- attenuare la stanchezza.

I farmaci utilizzati sono:
- analgesici;
- analgesici antiepilettici;
- antidepressivi;
- oppioidi.

Occorre iniziare sempre con dosaggi bassi del farmaco scelto, incrementandoli gradualmente in adeguamento ai sintomi e alla tollerabilità del farmaco. La FM spesso si associa a sindromi dolorose di tipo periferico (artrosi e sindromi miofasciali): in questo caso è possibile utilizzare farmaci antinfiammatori e cortisonici in associazione.

Terapie non farmacologiche

L'esercizio fisico aerobico graduale a basso impatto è raccomandabile a tutti i pazienti, adattato alle caratteristiche individuali: l'attività fisica deve essere regolare, intervallata da periodi di riposo e recupero. Lo *stretching* è un valido esercizio per recuperare l'elasticità muscolare.

Tabella 5. Farmaci per la fibromialgia e loro dosaggio

Farmaco	Classificazione	Dosaggio iniziale (mg)	*Range* dose di mantenimento (mg)	Approvazione FDA
Amitriptilina	Antidepressivo	5-10	30-60	No
Viclobenzaprina	Miorilassante	10	40-50	No
Pregabalin	Anticonvulsivante	25-75	1.150-600	Sì
Gabapentina	Anticonvulsivante	100-300	900-2.400	No
Duloxetina	Antidepressivo	30	60-120	Sì
Milnacipran	Antidepressivo	12,5	50-200	Sì
Tramadolo	Analgesico centrale	25-50	150	No
Paracetamolo	Analgesico	500-1.000	3.000	No
Tizanidina	Miorilassante	4	8-36	No
Alprazolam	Ansiolitico	0,25-5	0,5-2	No
Zolpidem	Ipnotico non bdz	2,5-5	5-10	No
Venlafaxina	Antidepressivo	37,5	75-150	No
Paroxetina	Antidepressivo	10	20-40	No
Fluoxetina	Antidepressivo	10	20	No
Mirtazapina	Antidepressivo	15	15-30	No
Tapentadolo	Analgesico centrale	50	100-400	No
Trazodone	Antidepressivo	25-300	150	No

Tabella 6. Trattamento a gradini della fibromialgia

Step 1 Educazione del paziente	Step 2 Trattamento farmacologico	Step 3 Trattamento non farmacologico	Step 4 Altre terapie aggiuntive (se richieste dal paziente)
Presentare la condizione; condividere le possibili terapie	Terapia di combinazione per gradi	Esercizio aerobico; applicazione di calore; terapia cognitivo e/o operante comportamentale; psicoterapia	Agopuntura, medicina complementare o alternativa

Anche l'esercizio in acqua termale si è dimostrato efficace in alcuni studi clinici. In associazione all'esercizio è importante la terapia cognitivo comportamentale che integra mente e corpo. Per quanto riguarda le terapie fisiche (agopuntura, termoterapia, massoterapia e crioterapia), allo stato attuale il loro utilizzo è basato più sull'opinione di esperti che su prove scientifiche inconfutabili.

Raccomandazioni terapeutiche finali

La terapia deve andare per gradi; è importante:
- inquadrare i sintomi principali e trattare innanzi tutto quelli;
- condividere le scelte terapeutiche con il paziente;
- promuovere nel paziente l'autogestione della terapia;
- creare un rapporto di empatia con il paziente;
- far comprendere al paziente gli strumenti di valutazione dell'efficacia terapeutica.

La fibromialgia non è una malattia omogenea né nei sintomi né nella riposta al trattamento. Non esiste, al momento attuale, la terapia ideale della malattia. Due terzi dei pazienti migliorano con la presa di coscienza del significato fisiopatologico della malattia: è necessario, quindi, stabilire obiettivi realistici da raggiungere con tutte le possibilità terapeutiche disponibili.

Bibliografia

Cazzola M et al. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. Clin Exp Rheumatol 2010; 28: S117-24.

Di Franco M et al. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: S110-16.

Goldenberg DL et al. Management of fibromyalgia syndrome JAMA 2004; 292: 2388-95.

Iannuccelli F et al. Complementary treatment in fibromyalgia: combination of somatic and abdominal acupuncture. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 112-16.

Kelley G et al. Exercise improves global well-being in adults with fibromyalgia: confirmation of

previous meta-analytic results using a recently developed and novel varying coefficient model. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: S60-62.

Martín J et al. Six-and 12-month follow-up of an interdisciplinary fibromyalgia treatment programme: results of a randomised trial. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 103-11.

Mease PJ et al. Pharmacotherapy of fibromyalgia. Best Pract Res Clin Rheumtol 2011; 25: 285-97.

Painter JT et al. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. J Clin Rheumatol. 2013; 19: 72-77.

Sarzi-Puttini P et al. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 353-65.

Sarzi-Puttini Pet al. Fibromialgia. Mattioli: Fidenza, 2010.

Sarzi-Puttini P et al. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? Best Pract Res Clin Rheumatol 2011; 25: 311-19.

Sarzi-Puttini P et al. Chronic widespread pain or fibromyalgia? That is the question. Best Pract Res Clin Rheumtol 2011; 25: 131-32.

Sarzi-Puttini P et al. Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution. Best Pract Res Clin Rheumtol 2011; 25: 133-39.

Tzellos TG et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2010; 35: 639-56.

Wolfe F et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33: 166.

Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. J Rheumatol 2003; 30: 369-78.

Wolfe F et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 600-10.

Linee guida per la diagnosi e la terapia della polimialgia reumatica

Definizione

La polimialgia reumatica (PMR) è un reumatismo infiammatorio caratterizzato dalla flogosi delle strutture articolari e periarticolari prossimali che si manifesta generalmente nell'anziano e richiede un trattamento di lunga durata con corticosteroidi. E' un'affezione a esordio improvviso, in cui al dolore muscolare ai cingoli si associano una spiccata rigidità mattutina, la limitazione funzionale, un corteo di sintomi sistemici relativi allo stato infiammatorio sottostante e, nella metà dei casi, manifestazioni periferiche di malattia.

Epidemiologia

La PMR è un'affezione comune dell'anziano che esordisce generalmente dopo i 50 anni con un'incidenza che aumenta con l'avanzare dell'età, raggiungendo un picco verso i 70-80 anni. La prevalenza è stimata in 6 casi ogni 1.000 soggetti di età superiore ai 50 anni. Le femmine sono più colpite rispetto ai maschi, con un rapporto di circa 3 a 1.
Negli anni passati, la valutazione epidemiologica è stata fatta, generalmente, basandosi anche sugli studi che riguardavano l'arterite a cellule giganti di Horton, perché le due malattie sono spesso sovrapposte, tanto che si è pensato a lungo che fossero manifestazioni differenti dello stesso processo patologico. Si è visto che nell'arterite ci sono manifestazioni polimialgiche nel 40-60% dei casi e che alcuni pazienti con PMR sviluppano negli anni segni e sintomi tipici dell'arterite di Horton. Studi di popolazione hanno mostrato che nel 16-21% degli affetti dalla PMR è possibile trovare biopsie dell'arteria temporale positive per un'arterite, anche se clinicamente silente.

Clinica

La PMR si può manifestare con segni e sintomi tipici o meno tipici per cui può essere difficilmente distinguibile, almeno in prima istanza, da altre affezioni muscoloscheletriche e connettivali. Sintomi tipici sono il dolore persistente, la dolorabilità alla palpazione e la rigidità mattutina, per almeno 30 minuti, del collo e dei cingoli. I sintomi sono più marcati durante la notte e nelle prime ore del mattino, in relazione alla secrezione circadiana degli ormoni steroidei. La sintomatologia sistemica, caratterizzata da febbricola, malessere, anoressia, perdita di peso e depressione, compare in circa 1/3 dei pazienti. Il dolore generalmente persiste per almeno un mese ed è bilaterale. Si manifesta acutamente e può esordire monolateralmente per poi interessare entrambi i lati del corpo. Si localizza alla porzione prossimale dell'arto e alle articolazioni

e spesso s'irradia distalmente, coinvolgendo il gomito o il ginocchio. Si aggrava col movimento e con il carico e l'intensità può essere tale da interferire con le attività quotidiane del soggetto. A volte può essere così grave da confinare il paziente a letto. Obiettivamente, i movimenti passivi e attivi degli arti tendono a essere limitati dal dolore e dalla rigidità mattutina. La localizzazione più frequente è al collo e al cingolo scapolare (70-95%) mentre il cingolo pelvico è interessato in misura minore (50-70%).
La sintomatologia è attribuita a fenomeni flogistici delle strutture periarticolari: soprattutto borsiti subacromiali e sottodeltoidee e, in misura minore, tenosinovite del bicipite brachiale nell'arto superiore, mentre, nell'arto inferiore, l'infiammazione interessa la borsa ileopettinea. E' presente anche un modesto grado di sinovite articolare rilevabile all'artroscopia.
Manifestazioni distali sono riportate in circa la metà dei casi e sono in genere più frequenti nelle donne che negli uomini, in età più avanzata, associate a una terapia protratta; nella maggior parte dei casi occorrono durante un episodio di ricaduta, potendosi però presentare isolatamente all'esordio e associate o meno alle patognomoniche manifestazioni prossimali. Quando sono presenti, configurano sindromi che entrano in diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide a esordio senile o con la sindrome RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetric Synovitis with Pitting Edema*), che interessa i polsi e le piccole articolazioni delle mani con edema molle a livello del dorso della mano (mano a "guantone da box").

Diagnosi

La definizione di criteri diagnostici univoci per la PMR è ancora oggi oggetto di discussione. Sono stati formulati diversi *set* nei vari anni, tutti basati sulle opinioni cliniche di esperti che l'hanno studiata approfonditamente.
I criteri oggi più utilizzati sono quelli proposti dall'American College of Rheumatology, illustrati in Tabella 1.

Tabella 1. Criteri classificativi di PMR per l'American College of Rheumatology*

- Età >50 anni
- Esordio improvviso <1 settimana
- Durata >2 settimane
- Segni/Sintomi sistemici
- Dolore ai cingoli scapolare e pelvico
- Dolore al collo
- Rigidità mattutina >45 minuti
- Aumento VES
- Aumento PCR
- Risposta agli steroidi

* Modificata da Dasgupta 2008

Esami di laboratorio

Gli esami di base più utili per la diagnosi di PMR sono la VES e la proteina C reattiva (PCR), che aumentano in relazione allo stato flogistico del paziente e, pur non essendo patognomonici, valutano l'andamento del tempo della malattia, le sue ricadute e la risposta alla terapia, così come avviene per la maggior parte delle malattie reumatologiche su base autoimmune. Un aumento della VES sopra 40 mm/h è presente in ogni *set* di criteri diagnostici, ma esiste un sottogruppo di pazienti (fino al 22%) che può presentare valori normali. In circa un 2/3 dei pazienti è evidenziabile una moderata anemia da malattia cronica, dovuta alla produzione di citochine inibenti il midollo osseo e la secrezione di eritropoietina da parte del rene. In circa 1/3 dei pazienti sono state anche riportate alterazioni degli enzimi epatici indicanti soprattutto un quadro colestatico, con aumento della fosfatasi alcalina, della γ-GT, delle ALT ed delle AST. I test per il fattore reumatoide e per gli anticorpi anti proteine citrullinate (ACPA) sono negativi e una loro eventuale positività deve orientare verso un quadro di EORA (*elderly-onset rheumatoid arthritis*) con esordio polimialgico.

Indagini strumentali

Un buon numero di studi ha permesso di valutare l'efficacia di alcune tecniche di *imaging* per la diagnosi e il monitoraggio della risposta alla terapia sia nelle forme con VES elevata sia in quella con VES normale. La metodica consigliata in prima istanza è l'ecografia del cingolo scapolare: è stato dimostrato che il reperto bilaterale di borsite subacromiale e subdeltoidea ha una sensibilità del 92% e una specificità del 99% nel paziente con PMR. Altre alterazioni evidenziabili all'indagine ecografica dell'arto superiore sono la tenosinovite del capo lungo del bicipite, la sinovite gleno-omerale (descritte rispettivamente nel 68% e 66% dei pazienti), la tenosinovite dei flessori del carpo nel 38% e la tenosinovite degli estensori con eventuale edema. Nell'arto inferiore l'ecografia può dimostrare sinovite dell'articolazione coxofemorale e borsiti trocanteriche, dell'ileopsoas e ischiogluteali, ma in misura meno efficace rispetto alla RM. Lo studio del segnale *power doppler* a livello delle borse è in grado di predire una maggiore tendenza alla recidiva. La risonanza magnetica (RM) è oggi la metodica di *imaging* più sensibile per lo studio delle strutture muscolo-tendinee e articolari; nei pazienti con PMR conferma i reperti del cingolo scapolare osservabili con l'ecografia e permette di evidenziare meglio le alterazioni presenti all'arto inferiore.

Prognosi e terapia

La PMR ha in generale una prognosi buona, anche se la malattia incide sulla qualità di vita del paziente, soprattutto a causa della rigidità mattutina, del dolore e della depressione conseguente. I pazienti rispondenti alla terapia migliorano sensibilmente, ma poi possono sovrapporsi gli effetti collaterali all'uso prolungato dei corticosteroidi, la cui incidenza varia dal 36% a più dell'81%, nelle diverse casistiche. Infatti, normalmente, il trattamento ha una durata di 1-2 anni, anche se esistono pazienti che richiedono basse dosi per un tempo più protratto ed esistono studi in cui un nutrito gruppo di pazienti (15,8 e 50,8%) era ancora sotto terapia dopo 4 anni o 5 anni e mezzo.

I corticosteroidi rappresentano il cardine del trattamento della PMR e i più frequentemente utilizzati sono prednisone e prednisolone, con una dose iniziale compresa tra 10 e 20 mg/dì. Di solito, una buona risposta della sintomatologia avviene in 48-72 ore: il dolore e la rigidità scompaiono (o si riducono) e questo effetto clinico conferma la diagnosi (è uno dei criteri diagnostici). E' possibile che alcuni pazienti richiedano un incremento di dose fino a 30 mg/dì, ma una totale assenza di risposta dopo una settimana anche questo dosaggio deve mettere in dubbio la diagnosi di PMR. Gli indici di flogosi (VES, PCR) tendono a normalizzarsi entro 2 settimane.

Bibliografia

Cimmino MA et al. Increased prevalence of antibodies to adenovirus and respiratory syncytial virus in polymyalgia rheumatica. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 309-13.

Cimmino MA et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 395-400.

Duhaut P et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of viral infections. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: S22-23.

Elling P et al. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection. J Rheumatol 1996; 23: 112-19.

Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 289-93.

Gonzalez-Gay MA et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 2009; 61: 1454-61.

Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1071-83.

Mowat AG. Strathpeffer Spa: Dr William Bruce and polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis. Oct 1981; 40: 503-06.

Portioli I. The history of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: S1-3.

Salvarani C et al. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. Arthritis Rheum 1995; 38: 369-73.